

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N° 447

**DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE
AVEC DEFICIT EN ADENOSINE DEAMINASE
RECONSTITUTION IMMUNOLOGIQUE
APRES GREFFE MEDULLAIRE, A PROPOS D'UN CAS,
AVEC UN RECU DE DEUX ANS**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Octobre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel DISCHINO

Ancien Élève de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon

né le 21 Décembre 1949

à OUJDA (Maroc)

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1975 - N°

DEFICIT IMMUNITAIRE CONFINÉ SEVERE

AVEC DEFICIT EN ADENOSINE DEAMINASE

RECONSTITUTION IMMUNOLOGIQUE

APRÈS GREFFE MEDULLAIRE, A PROPOS D'UN CAS,

AVEC UN RECUL DE DEUX ANS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Octobre 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MICHEL DISCHINO

Assist. Sup. de Clin. et de Path. en Oncol. et en Hémat. et en Path. de l'Enf.

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N°

**DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE
AVEC DEFICIT EN ADENOSINE DEAMINASE**

**RECONSTITUTION IMMUNOLOGIQUE
APRES GREFFE MEDULLAIRE, A PROPOS D'UN CAS,
AVEC UN RECU DE DEUX ANS**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 Octobre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel DISCHINO

Ancien Élève de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon

né le 21 Décembre 1949

à OUJDA (Maroc)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1988 - 1989

DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE
AVEC DEFICIT EN ANGIOTENSINE DEAMINASE

RECONSTITUTION IMMUNOLOGIQUE
APRES GREFTE MEDULLAIRE A PROPOS D'UN CAS
AVEC UN RECORD DE DEUX ANS



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Médecine
par le Docteur en Médecine et Docteur en Biologie
Monsieur [Name]

1989

Monsieur [Name]

Président du Jury : Monsieur le Docteur en Médecine et Docteur en Biologie

et le Docteur en Médecine et Docteur en Biologie

à (Lieu de la thèse)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON-I

Président de l'Université : Pr D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Pr E. EL BAZ

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : Grange Blanche : Directeur - Pr B. SALLE

Alexis Carrel : Directeur - Pr C. GIROD

Sud - Ouest : Directeur - Pr J. ROBERT

Lyon Nord : Directeur - Pr J. P. GARIN

Directeur honoraire - Pr A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur - J. C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur - Dr A. MORGON (Maître
de Conférences Agrégé)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur - Pr L. ODDOUX

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur - Dr R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'U. E. R. : Pr R. GUILLET

Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur - Pr H. BUCHWALTER

PHYSIQUE : Directeur - Pr R. UZAN

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur - Pr J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur Pr J. BRUN

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur - Mr R. FONTANGES (Maître
de Conférences Agrégé)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°1:

Directeur : Pr B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N°2:

Directeur : M. J. GALLET

Directeur E. N. S. A. M.

OBSERVATOIRE : Directeur - Pr J. H. BIGAY

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur - Pr A. SARAZIN

MECANIQUE : Directeur - Pr J. MATHIEU

A MES PARENTS

Que ce travail soit le gage de tout l'attachement que je leur porte,

A MA FEMME EXAMINATEURS DE LA THESE

Son aide m'a été précieuse au cours de ce travail, et son amour chaque jour de notre vie.

Président : Monsieur le Professeur JEUNE

Assesseurs : Monsieur le Professeur GERMAIN

A MON PROFESSEUR Monsieur le Professeur FREYCON

Monsieur le Professeur Agrégé DAVID

A MON PROFESSEUR Monsieur le Docteur SOUILLET

A MES BEAUX-PARENTS

Ils m'ont accueilli et soutenu tout au long de mes études, qu'ils soient assurés de toute ma gratitude.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS TYRES ET MICHELE BENOÎT

J'ai souvent mis à contribution leur connaissance de la langue anglaise au cours de ce travail.

A TOUTS CEUX dont l'amitié m'est chère.

A MES PARENTS

Que ce travail soit le gage de tout l'attachement que je leur porte.

A MA FEMME

Son aide m'a été précieuse au cours de ce travail, comme son amour chaque jour de notre vie.

A MON FRERE, A MA SOEUR ET A LEURS ENFANTS

Avec toute mon affection .

A MES BEAUX-PARENTS

Ils m'ont accueilli et soutenu tout au long de mes études, qu'ils soient assurés de toute ma gratitude.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS, YVES ET MICHELE REUNGOAT

J'ai souvent mis à contribution leur connaissance de la langue anglaise au cours de ce travail.

A TOUS CEUX dont l'amitié m'est chère.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JEUNE

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

La clarté de son enseignement, dont nous avons bénéficié à la faculté et dans son service, a fait notre admiration. Il nous a appris à être au service du malade, et a su nous faire apprécier les joies et la difficulté de cette tâche.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur GERMAIN

Il nous a accueilli avec une grande bienveillance. Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Professeur FREYCON

Il a bien voulu s'intéresser à ce travail, et nous faire l'honneur de siéger dans ce jury. Qu'il nous permette de lui exprimer nos respectueux remerciements.

Monsieur le Professeur Agrégé DAVID

Au cours des six mois passés à ses côtés, nous avons été impressionné par l'étendue de son savoir. Nous le remercions de l'inlassable bienveillance avec laquelle il a guidé nos premiers pas au contact des malades.

Il n'a cessé de manifester son intérêt dès le début de ce travail qu'il nous fait l'honneur aujourd'hui de juger.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond attachement.

Monsieur le Docteur SOUILLET

Il a bien voulu nous confier ce travail et nous a conseillé tout au long de son élaboration.

Sans son aide et sans son amour du mieux, nous aurions sans doute eu toutes les difficultés pour mener à bien la rédaction de cette thèse. Il sait allier la compétence à la simplicité et nous a toujours reçu avec bienveillance.

Qu'il soit assuré de notre admiration et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J. L. TOURAINE

Il a bien voulu s'intéresser à notre travail; il nous a fait bénéficier de ses conseils et ses connaissances nous ont souvent été précieuses.

Nous le remercions pour l'aide qu'il nous a apportée et l'accueil qu'il a bien voulu nous réserver.

A Mademoiselle M. O. ROLLAND

Ses conseils nous ont été précieux, et nous avons été sensible à la gentillesse avec laquelle elle nous a toujours accueilli.

Qu'elle trouve ici le témoignage de notre gratitude.

A Madame le Docteur CRET

Elle a assuré la mise en oeuvre des examens cliniques et biologiques et la surveillance de Christophe durant sa longue hospitalisation. Si nous bénéficions aujourd'hui d'une étude complète, c'est à elle que nous le devons.

Nous la remercions de la contribution qu'elle a ainsi apportée à notre travail.

A Mademoiselle ROUX,

Au personnel infirmier, et aux puéricultrices de la salle MOUISSET

Christophe a largement bénéficié de la qualité constante de leurs soins et de l'attention qu'elles montrent de façon égale à tous les enfants qui leur sont confiés.

We wish to record our special thanks to:

Professor J. DISSING	of Copenhagen University
Professor E.R. GIBLETT	of Puget Sound Blood Center, Washington
Professor R. HIRSCHHORN	of New-York University Medical Center
Professor T. JENKINS	of South African Intitute for Medical Research
Professor D. OCHS	of Washington University
Professor T. YOUNT	of Oregon University

for the help they kindly extended to us with the achievement of our work by granting us the necessary information concerning their own observations on similar cases.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur M. JEUNE

Monsieur le Professeur G. BONAMOUR

Monsieur le Docteur R. DUMONT, Hôtel-Dieu, Bourg-en-Bresse

Monsieur le Professeur A. GARDE

Monsieur le Professeur E. LEJEUNE

Monsieur le Professeur Agrégé du Val de Grace M. GIROUD,
Hôpital d'Instruction des Armées-Desgenettes

Monsieur le Docteur L. ALLOUARD, Hôpital d'Instruction des Armées-
Desgenettes

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL INSPECTEUR Y. MARTIN-SYBILLE
Commandant l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon.

INTRODUCTION

=====

Un déficit immunitaire est une altération de l'une ou de l'ensemble des fonctions immunologiques, susceptible d'entraîner des manifestations pathologiques.

Les premières observations décrites concernent les formes sévères, où l'atteinte importante des fonctions immunitaires rend impossible une survie prolongée au delà de quelques années. Puis avec les progrès réalisés en immunologie fondamentale, et grâce à une approche biologique affinée, de nombreux déficits partiels sont progressivement isolés.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques mis en cause au cours de ces déficits, a bénéficié d'une acquisition fondamentale: la mise en évidence de deux populations lymphocytaires distinctes, la lignée thymodépendante T dont découle les fonctions de l'immunité cellulaire, et la lignée médullodépendante (bursodépendante) B régissant les fonctions de l'immunité humorale. Ces deux populations sont détectées par des marqueurs distincts et peuvent être atteintes soit séparément, soit simultanément, au cours d'un déficit.

La duplicité du pool lymphocytaire permet d'effectuer la classification des déficits primitifs immunitaires, selon le niveau de l'anomalie observée. On peut ainsi distinguer: (20, 101, 105, 119)

- des déficits portant sur la lignée B, se manifestant par une atteinte prédominante des fonctions de l'immunité humorale.
- des déficits portant sur la lignée T, avec atteinte prédominante des fonctions de l'immunité cellulaire.
- des déficits portant à la fois sur les deux lignées lymphocytaires T et B, avec atteinte de l'immunité cellulaire et humorale. Il s'agit des déficits immunitaires combinés, "combined immunodeficiency disease" des anglo-saxons (DIC). Dans leur forme majeure, l'altération importante des fonctions immunologiques et la gravité des manifestations cliniques observées, leur fait appliquer le terme de déficit immunitaire combiné sévère (DICS).

Les DICS regroupent différentes affections congénitales dont les manifestations biologiques et cliniques sont voisines. On doit distinguer deux modes de transmission génétique: les uns sont liés au sexe, d'autres sont transmis selon un mode autosomique récessif.

La première description de DICS a été effectuée par Glanzmann et Riniker en 1950, sous le nom de Lymphocytophtisie essentielle (44) . Depuis lors, plus de trois cents cas ont été décrits ou observés.

Une étude approfondie a été effectuée, et la meilleure connaissance actuelle de la maladie permet de proposer une thérapeutique efficace: la greffe médullaire.

Toutefois, en 1972, une étape nouvelle dans l'approche pathogénique des déficits immunitaires est franchie: E. R. Giblett et coll. (42) rapportent les cas de deux fillettes non apparentées, chez lesquelles un DICS est lié à l'absence d'une enzyme participant au métabolisme des purines: l'adénosine déaminase (ADA). Par la suite, d'autres auteurs notent cette association; à ce jour, une vingtaine de cas sont connus. Bien que le lien entre la carence enzymatique et le déficit immunitaire n'ait pas été entièrement éclairé, de nombreux arguments plaident en faveur d'un rapport de cause à effet.

Puis, en 1975, une nouvelle carence enzymatique liée à un déficit immunitaire, est décrite (43) par le même auteur: le déficit en nucléoside phosphorylase (NP) . L'enfant atteint, présente un déficit immunitaire de type cellulaire; cependant un déficit humoral temporairement latent, n'est pas exclus.

L'intérêt pathogénique de ces observations est important: il s'agit des premiers éléments d'une approche moléculaire des déficits immunitaires d'origine lymphocytaire. La responsabilité de déficits enzymatiques avait auparavant été établie dans diverses anomalies des processus de phagocytose et bactéricidie

Le jeune Christophe, que nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de Monsieur le Professeur Jeune, présente un DICS par carence en ADA. Il a subi deux greffes médullaires et présente une reconstitution immunologique satisfaisante avec un recul de vingt-quatre mois.

A propos de cette observation, nous tenterons de présenter une vue générale sur les déficits immunitaires combinés sévères par carence en adénosine déaminase. Elle s'appuie sur les données de la littérature et sur une enquête menée auprès des différents auteurs ayant observé ce déficit.

ABREVIATIONS UTILISEES

A D A :adénosine déaminase
 cpm:coups par minute
 Con A:concanavaline A
 DIC:deficit immunitaire combiné
 DICS:déficit immunitaire combiné sévère
 DNCB:dinitrochlorobenzène
 DNFB:dinitrofluorobenzène
 dpm:désintégrations par minute
 GVHR:réaction du greffon contre l'hôte(graft versus host reaction)
 GB:globules blancs
 GL:grands lymphocytes
 GR:globules rouges
 H₃T:thymidine tritiée
 Ig:immunoglobuline
 IDR:intradermoréaction
 LB:lymphocytes B
 LD:locus D:locus de réponse immunitaire
 LT:lymphocytes T
 MLC:culture mixte lymphocytaire
 NP:nucléoside phosphorylase
 PHA:phytohémagglutinine
 PL:petits lymphocytes
 PPD:purified proteine derivative
 PWM:pokeweed mitogene
 SI:index de stimulation

LD:identique:culture mixte lymphocytaire sans prolifération
 RBC-ADA:red blood cells ADA (ADA érythrocytaire)

LES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

Depuis les premières observations publiées par E.R. Giblett et coll. en 1972, plusieurs cas d'enfants atteints de DIC par déficit en ADA ont été décrits. Nous présentons ici les observations publiées, en respectant l'ordre chronologique. Toutefois, plusieurs enfants atteints de déficit en ADA n'ont pas encore fait l'objet de publication:

- Douze observations complètes d'enfants présentant un déficit immunitaire combiné lié à une carence en ADA sont publiées.

- Différents auteurs ont signalé la découverte d'enfants atteints de DIC avec carence en ADA (Griscelli, France; Reed, Canada; Pollara et coll. (90)), dont les observations n'ont pas encore été portées dans la littérature.

- Une observation de carence en ADA sans signe de déficit immunitaire a été décrite par Jenkins (66).

- Un congrès tenu sur ce thème à Albany (New-York), en 1973, (78) regroupe les douze malades connus à cette époque auxquels s'ajoute le jeune !Kung Boy de Jenkins (66). Certains des enfants étudiés au cours de ce travail n'ont pas bénéficié depuis lors d'une description complète dans la littérature.

Pour les enfants ayant été présentés à ce congrès, et dont l'observation a été publiée, nous signalons le numéro qu'ils portent dans l'étude récapitulative de ce "workshop" (78) par le sigle "WS n°".

Au cours de l'étude des données de la littérature que nous effectuons ici, nous ne tenons compte que des enfants dont l'observation a été publiée et dont un dosage de l'ADA a prouvé le déficit. Les membres de la fratrie de certains de ces enfants, décédés avant un dosage de l'ADA, sont éliminés de l'étude malgré la présomption qui pèse sur la cause de leur décès.

Une enquête a été menée auprès de différents auteurs. Certains ont bien voulu nous communiquer des détails sur l'évolution de leur patient. (Comm. pers.)

Les résultats sont résumés dans le tableau I.

OBSERVATIONS de E. R. GIBLETT

et COLL. (42)

- 1972 -

I - OBSERVATION de GIBLETT, MEUWISSEN et POLLARA (42, 76, Comm. pers.)

A - Etude clinique (WS n°2)

Il s'agit d'une fillette de 22 mois, fille unique, née de parents consanguins; elle présente dès sa naissance des infections respiratoires répétées et une candidose rebelle.

B - Etude biologique

Une lymphopénie importante ($50 \text{ à } 500 \text{ L./mm}^3$) fait évoquer un déficit immunitaire, et un bilan objective :

- une absence de réponse d'hypersensibilité retardée aux antigènes: candidine, streptokinase-streptodornase, rougeole; et une absence de sensibilisation par le DNCB (dinitrochlorobenzène).
- une réponse des lymphocytes en culture diminuée au cours de la stimulation par les mitogènes: PHA (phytohémagglutinine), PWM (pokeweed mitogene) et cellules allogéniques.
- des Ig plasmatiques normales ou élevées au cours des neuf premiers mois; les Ig A sont normales dans le sérum mais absentes dans la salive; après le 9ème mois, une nette diminution du taux des Ig sériques apparaît.
- des allo-hémagglutinines plasmatiques absentes: bien que de groupe O le malade ne possède pas d'anticorps anti-A ou anti-B.
- des réponses très faibles anticorps après vaccination DT-Coq., et anti-typhique; la réaction de Schick reste positive; cependant, il existe des réponses normales contre les adénovirus et le virus herpétique.
- une neutropénie durable;
- une hyperplasie lymphonodulaire intestinale, est d'autre part notée chez cette malade.

C - Détermination de l'activité de l'ADA

A l'occasion d'une étude des marqueurs génétiques dans la famille le phénotype de l'ADA érythrocytaire est étudié par électrophorèse en gel

d'amidon selon la méthode de Spencer et coll. (112).

Aucune trace visible n'est décelée dans l'hémolysat de l'enfant; les images obtenues à partir des érythrocytes parentaux sont peu intenses. Une confirmation de ce résultat est donnée par le dosage de l'activité enzymatique par spectrophotométrie selon une méthode de Goldberg modifiée. L'activité de l'ADA érythrocytaire de l'enfant est nulle; elle est nettement diminuée dans les hémolysats des parents: 50% chez le père, 60% chez la mère, par rapport à l'activité moyenne observée dans une population témoin de 200 donneurs sains. Ces taux correspondent à une diminution de deux déviations standards (-2 DS).

L'étude de l'activité de l'ADA dans les lymphocytes donne des résultats analogues: déficit complet chez l'enfant, et hétérozygotisme chez les parents.

D-Traitement

Une transplantation de foie foétal, et de thymus, avec administration de facteur transfert, est effectuée. Elle n'entraîne aucun résultat favorable, et l'enfant développe des anticorps cytotoxiques.

Trois greffes médullaires successives, sont effectuées, avec des quantités croissantes de cellules maternelles. L'enfant et la mère possèdent des groupes HL-A différents; toutefois les cultures lymphocytaires mixtes (MLC) entre elles, restent sans prolifération (LD identiques). Cinq semaines après la dernière transplantation (19×10^6 cellules médullaires/Kg), une réaction du greffon contre l'hôte (GVHR) apparaît avec: hépatomégalie, fièvre, et diarrhée. Des lymphocytes atypiques apparaissent dans le sang périphérique, et une infection à cytomégalovirus se déclare. Trois mois après la dernière greffe, le taux des immunoglobulines sériques est normal, et le nombre des lymphocytes périphériques a augmenté. Toutefois les réactions d'immunité cellulaire sont encore très faibles. Le dosage de l'activité de l'ADA érythrocytaire reste négatif, mais l'ADA sérique après transplantation est nettement présente.

E-Evolution

La fillette décède dans un tableau d'infection à cytomégalovirus; l'activité de l'ADA est recherchée dans les tissus: une petite activité est décelée dans les cultures de fibroblastes cutanés en spectrophotométrie; mais elle n'est pas visible à l'électrophorèse.

II - OBSERVATION de GIBLETT et F. COHEN (42) (WSn° 71)

A - Etude clinique

Cette fillette de trois ans et demi a fait l'objet d'une surveillance biologique particulière dès sa naissance, car sa soeur aînée était décédée d'un DICS. Ses parents ne sont pas consanguins.

Elle est restée indemne de toute manifestation clinique jusqu'à l'âge de deux ans. Toutefois, depuis l'âge de deux semaines, elle présente une éosinophilie importante (25%), et une lymphopénie modérée (800 à 1 250 L/mm³).

A vingt-quatre mois, les premières manifestations cliniques apparaissent, avec une série d'infections des voies aériennes supérieures. A trente mois, une atteinte pulmonaire grave et une hépatosplénomégalie sont apparues. A quarante mois, elle présente un tableau de bronchopneumopathie obstructive sévère chronique et des infections à germes divers et mycosiques.

B - Etude biologique

Pendant les trois mois suivants, les leucocytes varient de 4 400 à 9 900/mm³, avec 680 à 4 160 L. et 5 à 25% d'éosinophiles. L'hémoglobine et les plaquettes sont normales, et le caryotype effectué sur les cultures lymphocytaires, ne montre pas d'anomalie.

La réponse lymphocytaire à la stimulation par la PHA, et les cellules allogéniques est très diminuée. Les réactions d'hypersensibilité retardée sont négatives vis à vis de la candidine et de différents antigènes: streptokinase-streptodornase, histoplasmine, tuberculine et PPD (purified protein derivative). La sensibilisation par le DNCB est négative. Les allo-hémagglutinines sont absentes, la malade de groupe O ne possède pas d'anticorps anti-A ni anti-B. En dépit de vaccinations DT-Polio antérieures répétées la réponse anticorps correspondante est négligeable et la réaction de Schick reste positive. On décele cependant la présence d'anticorps dirigés contre différentes bactéries communes, et des virus. Les taux d'immunoglobulines sériques sont variables: Ig G = 1 200 à 1 700, Ig M = 145 à 1 312, Ig A = 56 à 98 mg/100ml, Ig E = 23 µg/100ml.

C - Détermination de l'activité de l'ADA

L'étude de l'ADA érythrocytaire de l'enfant et de ses parents, montre:

- l'absence de trace d'ADA en électrophorèse sur gel d'amidon chez la malade, et une nette diminution de l'image chez les parents.
- l'absence d'activité enzymatique de l'ADA de l'hémolysat de l'enfant par la méthode spectrophotométrique. Les deux parents, non consanguins,

présentent une activité de l'ADA aux 2/3 de la normale (-1 DS).

-Une faible activité de l'ADA est cependant observée dans les cellules hépatiques.

D-Etude radiologique

Une image thymique est visible sur les radiographies thoraciques à l'âge de sept mois; mais cette ombre thymique a disparu à l'âge de 32 mois.

E-Traitement

Différentes tentatives thérapeutiques ont été effectuées chez cette enfant. Elle a reçu plusieurs greffes de différents tissus, et les modalités exactes ne nous en sont pas connues.

Elle décède dans un tableau d'infections respiratoires à l'âge de 4 ans.

OBSERVATION de DISSING et KNUDSEN

- 1972 -

Un mois après l'observation précédente, ces deux auteurs rapportent le cas d'une fillette de 6 mois qu'ils avaient eu l'occasion d'observer en Avril 1971 (26, Comm. pers.) (WS n° 1).

A-Etude clinique et biologique

Cette enfant présentait un important retard staturo-pondéral, et des infections diverses et rebelles: diarrhées chroniques, candidose, et infections bronchiques. Elle était atteinte d'un DIC considérablement plus sévère que les enfants décrits par Giblett. Le déficit des réactions immunitaires, tant cellulaire que humorale, était complet. Elle présentait en outre, une tendance à l'hypoglycémie et à l'hypokaliémie, et décédait rapidement.

B-Etude de l'ADA érythrocytaire

L'étude de l'ADA chez l'enfant et chez ses parents, était pratiquée au cours d'une exploration systématique des marqueurs génétiques avant greffe médullaire. Elle objectivait un déficit complet de l'ADA érythrocytaire de l'enfant à l'électrophorèse. Les traces de l'ADA dans les hémolysats des parents, étaient anormalement faibles. Aucun dosage spectrophotométrique n'était pratiqué.

OBSERVATION de OCHS et YOUNT

- 1973 -

Un bilan est effectué chez un garçon âgé de 7 semaines (84,132, Comm. pers.)(WS n° 3);son père, âgé de 29 ans, sa mère de 26 ans, ses deux frères et sa soeur aînée, sont en bonne santé.

A-Etude clinique

Il est né à la 35ème semaine de gestation, avec un poids de naissance de 2 900g. Il est hospitalisé à l'âge de deux semaines pour un tableau de dyspnée avec cyanose et hypothermie. Son état s'améliore temporairement mais à 5 semaines, un nouvel épisode de congestion pulmonaire avec cyanose réapparaît. Une détresse respiratoire sévère se développe rapidement, avec sclérème généralisé, oligurie, et diarrhée. L'enfant décède à 9 semaines.

B-Etude biologique

1°- Les résultats des analyses urinaires, de l'urée et de la créatinine sanguine sont normaux. La kaliémie est normale, mais on note une hyponatrémie avec hypochlorémie, et une hypoprotidémie à 40 g/l (albumine = 26 g/l). Le médullogramme montre une érythropoïèse très active avec un ratio E:G de 1:1. Il n'y a pas de cellule anormale, et la pauvreté des lymphocytes et l'absence de plasmocytes sont notées.

Le LCR, à l'âge de 2 semaines, est clair, avec 14 leucocytes, sans lymphocyte, 1,32 g de protéine par litre, une glycorachie normale. Les ponctions ultérieures montrent une augmentation continue de la protéinorachie, avec 6,5g/l à la 9ème semaine.

2°-A 2 semaines, on compte 1 500 L/mm³ dans le sang périphérique. A 7 semaines, l'hématocrite est à 34% , les réticulocytes à 2,2%, les leucocytes à 8 100/mm³ et les lymphocytes à 3 000/mm³ . Peu avant le décès, on note une lymphopénie à 400 L/mm³, avec de nombreux lymphocytes atypiques à noyau large et vacuoles cytoplasmiques visibles.

Les immunoglobulines sériques sont déterminées par diffusion radiale en gel. Leur diminution objective l'atteinte des fonctions humorales:

Ig G = 130 mg/100ml	Normale = 218-610
Ig A = inf. à 5	= 20-53
Ig M = 15	= 11-51
Ig E = inf. à 10 U.I./ml	

La transformation des lymphocytes in-vitro est effectuée en micro-méthodes avec 50 000 lymphocytes par culture. Les cultures sont stimulées par la PHA pendant 3 jours ou la concanavaline A (Con A) pendant 5 jours. La prolifération des lymphocytes est étudiée par incorporation de thymidine tritiée (H_3T). La stimulation ne provoque aucune prolifération :

Index de stimulation (SI):

SI PHA 10 μ g = 1, 4	Normale = 50 à 300
SI PHA 50 μ g = 1, 0	50 à 300
SI Con A 3 μ g = 0, 7	40 à 150
SI Con A 10 μ g = 0, 75	50 à 200

C- Détermination de l'ADA érythrocytaire

L'activité de l'ADA dans les lysats de globules rouges, dosée par la méthode spectrophotométrique de Hopkinson est nulle chez l'enfant. Elle est égale à - 2 DS par rapport à une population témoin, chez ses parents.

D-Etude radiologique

Les radiographies révèlent une hypominéralisation squelettique générale, et des bandes claires métaphysaires larges au niveau des os longs. Les extrémités costales antérieures présentent un aspect élargi et concave. Aucune ombre thymique n'est individualisable.

E-Etude anatomopathologique

Au moment du décès, l'enfant présente un oedème dur diffus et pèse 3 200g.

Le thymus est de couleur ocre, et ne pèse que 0, 9g. Il est formé de nappes irrégulières de cellules épithéliales, entourées d'un stroma fibreux, avec absence totale de lymphocytes. On ne peut pas individualiser de zone corticale ni médullaire. Des corpuscules de Hassal immatures, existent en bordure des nappes de cellules épithéliales. Quelques cellules à noyau irrégulier, ovalaire, et à granulations cytoplasmiques éosinophiles, évoquant des éosinophiles immatures, se trouvent dans les zones épithéliales.

Les para-thyroides sont présentes.

Les ganglions sont très petits, et leur architecture est anormale: ils se composent essentiellement de canaux lymphatiques, de cellules réticulaires, et contiennent des éosinophiles immatures. Il n'y a pas de lymphocytes, de follicule lymphoïde, ni de centre germinatif.

La rate est de poids normal, mais ne contient pas de corpuscule de Malpighi identifiable. Aucun lymphocyte n'est visible autour des vaisseaux;

Les formations lymphoïdes muqueuses et sous-muqueuses et les plaques de Peyer sont absentes dans le gros et le petit intestin. Il n'y a pas de follicule lymphoïde dans l'appendice. Aucun plasmocyte ne peut être mis en évidence dans les tissus lympho-réticulaires par les colorations spéciales.

Les reins sont macroscopiquement normaux ; les tubules rénaux, les vaisseaux, et le tissu interstitiel sont normaux. Il existe des zones de nécrose glomérulaire ; quelques amas de polynucléaires, sans cellule inflammatoire, sont mis en évidence dans la médullaire.

Les poumons ont un aspect normal, mais l'étude microscopique révèle une fibrose diffuse, sans infiltrat inflammatoire.

Les cultures bactériologiques et virales post-mortem, objectivent la présence d'un *Candida albicans* dans le sang, et d'un écho-6 virus au niveau de l'encéphale, des poumons, du cœur et des reins.

OBSERVATION de JENKINS

- 1973 -

Cet auteur décrit le cas d'un jeune garçon présentant un déficit en ADA érythrocytaire sans manifestation clinique de DIC. (66, Comm. pers) (WS n° 39) Cet enfant appartient à une tribu de Bushmen, vivant dans le désert du Kalahari, au nord-ouest de l'Afrique du Sud. Il a été découvert au cours d'une étude des marqueurs génétiques de la population Kung San de Tsumkwe en 1971.

A - Détermination de l'activité de l'ADA

Au cours de ce travail, 200 échantillons de sang sont testés pour l'ADA érythrocytaire selon la technique de Spencer et coll. (112), par électrophorèse en gel d'amidon. Un jeune garçon de 10 ans présente une carence complète ; il est en bonne santé. Ses parents ont des images électrophorétiques diminuées pour l'ADA

En Juillet 1973, le jeune Kung Boy est âgé de 12 ans ; il est en bonne santé, il ne possède pas d'antécédent infectieux notable et ne présente pas de retard staturo-pondéral. On ne note pas d'hépatosplénomégalie, mais aucun ganglion périphérique n'est palpable. A cette époque, une nouvelle étude électrophorétique de l'ADA retrouve la carence au niveau des érythrocytes ; la présence d'un isozyme ADA de mobilité électrophorétique usuelle est décelée dans une préparation leucocytaire

Le dosage spectrophotométrique par la méthode de Hopkinson (63) donne les résultats suivants :

- l'activité de l'ADA érythrocytaire est à 2 à 3% de la normale.
- l'ADA leucocytaire est à 10 à 15% de la normale.
- Les dosages dans les cultures de fibroblastes cutanés décelent une activité égale à 26,2% de celle d'une culture témoin.

B - Etude biologique

Le nombre des globules rouges périphériques est de 4700 000 par mm³, avec une hémoglobine à 14g/100ml. On compte 6 700 leucocytes par mm³, dont 59% de lymphocytes.

Les déterminants Gm et InV sont étudiés et le phénotype de l'enfant est: Gm (1, 5, 14, 21); InV (1+). Il est de groupe érythrocytaire O, et possède des allo-hémagglutinines anti-A et anti-B normales. Les immunoglobulines sériques sont présentes à des taux normaux avec:

- à l'âge de 12 ans: (mg/100ml)
Ig G = 1 122, Ig M = 128, Ig A = 220
- à l'âge de 13 ans:
Ig G = 1 591, Ig M = 135, Ig A = 290

Des tests d'hypersensibilité retardée sont effectués avec les antigènes suivants: candidine, streptokinase-streptodornase, PPD, et tuberculine. Lors du premier essai, on ne note pas de réponse vis à vis des deux premiers antigènes, et une réponse faible au PPD et à la tuberculine. La réaction de Schick est positive. Par la suite, la réponse devient positive aux 4 antigènes cités; la négativité du premier examen s'explique probablement par l'absence de contact antérieur avec les antigènes testés. (désert du Kalahari) La réponse lymphocytaire après stimulation par la PHA, avec incorporation de thymidine tritiée est normale. L'index de stimulation est égal à 204.

- 68% des lymphocytes forment des rosettes E (L.T) (Normale=60 à 70%)
- 21% des lymphocytes forment des rosettes EAC(LB) (Normale=15 à 25%)

La production de LIF(leucocyte inhibiting factor) est évaluée selon ma technique de Lomnitzer. Le surnageant du malade provoque une inhibition de 41% des polynucléaires normaux. Le surnageant de contrôle inhibe la migration de 34% des P.N; les résultats normaux dans le laboratoire varient de 25 à 50%.

C-Etude familiale

Le père et la mère sont hétérozygotes avec des taux d'activité de l'ADA à respectivement 33 et 23% de la normale. (N = 288 U/H/mg d'Hb)

Parmi les trois soeurs: l'une est normale, la seconde est hétérozygote avec une activité dosée à 44% de la normale, la troisième est déficiente avec 4% d'activité érythrocytaire. Comme son frère, elle ne présente aucun signe clinique de DIC.

Deux demi-frères et une demi-soeur sont nés d'une mère ne présentant pas l'anomalie. La demi-soeur est hétérozygote avec 23% d'activité de l'ADA érythrocytaire, un demi-frère est normal, le dernier n'a pas été étudié.

OBSERVATION de HIRSCHHORN et POLMAR

- 1974 -

Un bilan est effectué dans la famille d'une fillette décédée à l'âge de 13 mois, d'un déficit immunitaire, à l'occasion d'une grossesse de la mère. Les deux parents, et un fils aîné, âgé de 6 ans, sont en bonne santé. Les parents ne sont pas consanguins. (60, 93)

A - Les antécédents

La fillette décédée trois ans auparavant, présentait dès l'âge de 3 mois, un retard staturo-pondéral et une infection pulmonaire. Puis apparaissent des diarrhées et une candidose buccale et génitale, rebelles. Il n'existe pas d'image thymique visible sur les radiographies thoraciques. L'enfant présente une leucopénie et une lymphopénie importante; elle ne peut pas être sensibilisée au DNCB; aucune réponse d'hypersensibilité retardée aux antigènes habituels n'est obtenue. La stimulation lymphocytaire par la PHA est faible (SI = 8, Normale = 40). Un fragment thymique prélevé par médiastinoscopie, présente un aspect de DIC.

Les immunoglobulines, à l'âge de 6 mois, sont basses (mg/100ml) (Ig G = 380, Ig M = 100, Ig A = 28) pour les Ig G, mais normales pour les Ig M et Ig A. Le titre des anticorps anti-tétaniques après vaccination, est de moitié inférieur au titre normal. Les allo-hémagglutinines anti-A sont présentes mais basses.

B - Diagnostic prénatal

L'activité de l'ADA érythrocytaire est mesurée par la méthode de Hopkinson dans la famille: le père et la mère sont hétérozygotes avec respectivement 31, 1 et 39, 3 nanomoles /mg Hb/H (Normale = 99, 2).

Une ponction amniotique est effectuée chez la mère. Un dosage spectrophotométrique de l'activité de l'ADA est pratiqué sur les cellules amniotiques en culture: l'activité est de 0, 2 nM/mg prot./ mn, soit 1 à 2% de la normale (17, 19+7, 79) (12).

C - Etude clinique

L'enfant, né à la 41^{ème} semaine de gestation, est un garçon de 3 000g. La mère est âgée de 24 ans; la grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans incident, hormis une infection urinaire.

L'examen clinique à la naissance, est normal; la radiographie thoracique révèle l'absence d'ombre thymique. A l'âge de un jour, l'enfant est isolé. Pendant les 9 premiers mois, il ne présente pas d'épisode infectieux sévère, hormis des infections urinaires répétées à *Escherichia coli*, liées à un rétrécissement de la jonction urétéro-vésicale gauche.

D-Etude biologique

Durant les 6 premières semaines, une leucopénie se constitue, avec 5 620 à 1 350 GB/mm³ et 2 248 à 200 L/mm³. Les cellules B et T sont étudiées selon la technique des rosettes au 3ème et au 9ème jour: le pourcentage de cellules T est de 44% et 46% (Témoin = 50%), celui des cellules B de 43 et 19% (Témoin = 32 et 35 %)

La stimulation lymphocytaire in vitro par la Con A donne aux mêmes jours les résultats suivants: SI = 6,3 et 6,4% (Normale = 23,4 et 23,3%) soit 1/4 de la normale.

Au 20ème jour, les immunoglobulines sont basses: (mg/100ml)
Ig G = 750, Ig A = 0, Ig M = 5,4,

Une lymphopénie marquée s'installe progressivement à moins de 350 L./mm³. La stimulation lymphocytaire par les mitogènes (PHA, Con A, cellules allogéniques) est étudiée à 8 reprises entre la 6ème semaine et le 7ème mois: la réponse proliférative est minime, inférieure à 5% des valeurs normales.

Au 3ème mois, les Ig G, Ig A et Ig M sériques sont basses tandis que les Ig E sont normales: Ig G = 34 à 98, Ig A = 15 à 20, Ig M = 7 à 14 mg/100ml
Ig E = 14 U/ml.

E-Détermination de l'activité de l'ADA

L'activité de l'ADA érythrocytaire et lymphocytaire est mesurée sur des prélèvements pratiqués au 9ème jour. Aucune activité n'est décelée dans les globules rouges, même après dosage en incubation prolongée. Par contre, l'activité de l'ADA dans les lymphocytes est de 0,865 nM/mg prot./mn (Normale = 15 ± 4,2).

F-Traitement

En l'absence de donneur compatible avec une greffe médullaire, l'enfant reçoit des transfusions répétées de 100ml de globules rouges congelés irradiés, contenant des taux d'ADA normaux. In vitro, en effet, l'apport d'ADA exogène restaure les qualités prolifératives des lymphocytes du sujet en présence de mitogènes (93). Cette thérapeutique est suivie d'effets favorables: l'activité de l'ADA érythrocytaire passe de 0 à 16,95 nM/mg Hb/H (Normale = 51,8 à 113,8), et reste constante durant 2 semaines.

La réponse lymphocytaire à la stimulation par la PHA, Con A, PWM, et les cellules allogéniques, devient normale une semaine après transfusion. Les lymphocytes du sang périphérique atteignent des chiffres normaux, et une ombre thymique apparaît sur les radiographies thoraciques.

Les transfusions de globules rouges irradiés sont répétées tous les mois. L'enfant, âgé de 18 mois, est en bonne santé. (93, P^rHirschhorn, comm. pers.)

OBSERVATIONS de PARKMAN

- 1975 -

Cet auteur rapporte trois observations d'enfants atteints de carence en ADA avec déficit immunitaire, dans deux familles différentes. (86)

I - PREMIERE OBSERVATION (WS n°82)

A-Etude clinique

Un nourrisson franco-canadien, de sexe féminin, est hospitalisé pour une pneumonie chronique. Le diagnostic de déficit immunitaire est évoqué devant l'absence d'ombre thymique sur les radiographies.

Un frère aîné est décédé à l'âge de 3 mois; il présentait des signes anatomopathologiques de déficit immunitaire.

B-Etude biologique

La fillette présente une lymphopénie profonde; elle est isolée en chambre stérile. Aucune réponse leucocytaire n'est obtenue après stimulation in vitro par la PHA. L'étude familiale permet de mettre en évidence une identité HL-A entre la malade et son frère aîné âgé de 4 ans. Les cultures mixtes lymphocytaires entre les deux enfants restent sans prolifération.

C-Traitement

Une greffe médullaire est pratiquée, le frère étant choisi comme donneur. 5×10^7 cellules /Kg sont administrées par voie intraveineuse, immédiatement après prélèvement. (soit 25×10^7 cellules médullaires au total) Onze jours plus tard, un rash maculo-papulaire apparaît dans le cou et derrière les oreilles, puis s'étend à l'ensemble du corps; l'enfant demeure apyrétique. Après 5 jours, une desquamation en larges plaques, se produit, particulièrement apparente aux paumes des mains et aux plantes des pieds. Elle se poursuit durant 3 semaines. Une biopsie cutanée révèle simplement une infiltration sous-épidermique minime, et l'étude des immunoglobulines et du C3 par immunofluorescence demeure négative. Une éosinophilie marquée ($6 \text{ à } 8\,000 \text{ Eo/mm}^3$) accompagne cette réaction.

D-Evolution après traitement

Deux semaines après la greffe, un début de réponse proliférative à la PHA est obtenu avec les leucocytes du sang périphérique. Des cellules de caryotype masculin apparaissent dans le sang, mais les caryotypes pratiqués sur plusieurs prélèvements médullaires ne montrent que des cellules XX.

L'enfant commence à prendre du poids, et des adénopathies palpables apparaissent dans tous les territoires ganglionnaires. L'ombre thymique radiologique n'est pas visible.

Dix semaines après la greffe, une augmentation des immunoglobulines sériques apparaît, touchant tout d'abord les Ig G. Le taux des anticorps anti-tétaniques atteint 8 unités après deux vaccinations. La réaction de Schick après vaccination anti-diphtérique, se négative. Les allo-hémagglutinines anti B apparaissent, (1/32ème) mais les anti A restent absentes malgré le groupe O de l'enfant.

Une greffe de peau est effectuée; elle est rejetée en 17 jours.

Le 100ème jour, avant la sortie du service, l'éosinophilie a disparu, le taux des Ig normal, et un prélèvement médullaire révèle la présence de plasmocytes. La réponse proliférative à la PHA et à la candidine in vitro, est normale. L>IDR à la candidine provoque une réponse positive.

L'enfant est à son domicile et se porte bien jusqu'à la 23ème semaine. Une toux, accompagnée d'un coryza rebelle apparaît alors. L'enfant perd rapidement du poids, et au moment de la réadmission, il est dans un état inquiétant avec cyanose, deshydratation, et infection respiratoire. La radiographie pulmonaire montre des infiltrats diffus. Les immunoglobulines sériques sont normales, mais il existe une importante leucopénie avec lymphopénie. La PHA ne provoque pas de réponse proliférative. Au 5ème jour d'hospitalisation, une biopsie pulmonaire révèle une pneumonie intersticielle, et la présence de nombreuses colonies de pneumocystis carinii. En 3 à 4 jours, le tableau s'améliore sous iséthionate pentamidine. En raison d'une hyperkaliémie et d'une azotémie, la pentamidine est arrêtée, et un traitement par pyriméthamine et sulfisoxazole lui est substitué pendant 3 semaines.

Le nombre des lymphocytes remonte à la normale; une réponse proliférative à la PHA réapparaît, tous les lymphocytes stimulés ont un caryotype XY. La fillette ressort au bout de 11 semaines.

43 mois après la transplantation effectuée, elle est en bonne santé et ne présente pas de chimérisme érythrocytaire. Le caryotype pratiqué sur des cultures fibroblastiques, est normal, XX.

E-Détermination de l'activité de l'ADA

L'étude de l'ADA érythrocytaire est effectuée 27 mois après la greffe. Le dosage est fait selon la méthode spectrophotométrique de Hopkinson, à 25 et à 37°C, et les résultats montrent une bonne concordance entre les 2 mesures. (63)

Le phénotype de l'ADA est étudié par la technique électrophorétique de Spencer (112).

L'enfant présente une carence complète en ADA érythrocytaire; Ses parents, le donneur, et les grands-mères maternelle et paternelle, sont hétérozygotes, avec une activité de l'ADA diminuée de moitié par rapport aux valeurs normales.

II - DEUXIEME OBSERVATION (WSn°80)

A-Etude clinique et biologique

Un garçon de race noire, âgé de trois mois, est admis à l'hôpital de Boston à la suite d'infections respiratoires répétées.

Il a présenté, à l'âge de 3 semaines, une éruption maculo-papuleuse de la face et du tronc, puis à l'âge de 6 semaines, une candidose buccale. Les 3 premiers mois sont marqués par des infections des voies respiratoires, avec toux et fièvre accompagnées de diarrhée. Il est hospitalisé pour une broncho-pneumopathie bilatérale.

Devant les antécédents, l'absence d'image thymique radiologique, la lymphopénie (moins de 200 L/mm³) et l'absence de réponse proliférative lymphocytaire à la PHA, le diagnostic de DICS est effectué.

B-Traitement

L'enfant est muté, à l'âge de 4 mois, au Beth Israel Hospital. Sa soeur aînée, âgée de 4 ans, est choisie comme donneur. Elle présente le même type HL-A et le même groupe érythrocytaire que le malade. Les cultures mixtes lymphocytaires entre les deux sujets restent sans prolifération.

La greffe médullaire est pratiquée par voie intraveineuse avec $28 \cdot 10^7$ cellules ($5 \cdot 10^5$ éléments cellulaires par kilo de poids)

C-Evolution après traitement

Pendant les 3 premières semaines, suivant la greffe, on note une élévation de température et une éosinophilie apparaît.

Au 16ème jour, de petites adénopathies sont perçues au niveau des régions inguinales et cervicales. La PHA provoque la stimulation de quelques cellules. Les lymphocytes sont tous de caryotype XX (donneur). Un prélèvement médullaire, à la même date, ne décèle que des cellules de caryotype XY (malade). Les injections d'anatoxines diphtériques et tétaniques provoquent l'apparition d'un faible taux d'anticorps, de moitié inférieure à la normale.

Sept semaines après la greffe, la réponse lymphocytaire à la PHA est normale.

A la 11ème semaine, une greffe cutanée est pratiquée. Aucun signe de rejet n'est apparent, à la biopsie, 21 jours plus tard.

Le malade sort du service 14 semaines après la greffe médullaire. En raison de la persistance d'un faible taux des immunoglobulines sériques, il reçoit une injection intramusculaire de gammaglobulines, avant son départ. Dix semaines plus tard, le malade et toute sa famille présentent une infection respiratoire sévère. Au cours de cet épisode infectieux, la greffe cutanée, placée 14 semaines plus tôt, est rejetée, les adénopathies deviennent volumineuses et le niveau des immunoglobulines sériques se normalise.

En 1975, 41 mois après la transplantation médullaire, l'enfant se porte bien. Il a contracté les oreillons, et la maladie s'est déroulée sans incident avec la production d'anticorps sériques à un taux de 1/16

D-Détermination de l'ADA

Le dosage de l'activité de l'ADA érythrocytaire, effectué 27 mois après la greffe, selon la technique de Hopkinson à 25 et 37°C, objective un déficit complet.

III - TROISIEME OBSERVATION (WS n°81)

A-Etude clinique et biologique

Une soeur du sujet précédent, est hospitalisée à l'âge de 6 semaines. Le diagnostic de DICS est affirmé devant la lymphopénie (moins de 200 L/mm³) et un index de stimulation à la PHA de 4 à 8. Malgré l'absence de signe clinique, elle est isolée.

B-Traitement et évolution

Une première greffe est effectuée à l'âge de 7 semaines. La fillette reçoit par voie intraveineuse 5 10⁶ cellules médullaires par kilo de poids. Un frère HL-A et LD identique est utilisé comme donneur. Aucun signe de réaction du greffon contre l'hôte (GVHR) n'apparaît au cours du mois suivant la greffe.

Une seconde greffe, à l'âge de 11 semaines, à partir du même donneur, est pratiquée avec 50×10^6 cellules médullaires par kilo de poids. Une GVHR apparaît alors, se manifestant par une hypoglycémie, une éosinophilie et une hépatomégalie.

Huit semaines après cette seconde greffe, l'enfant prend du poids, des adénopathies sont palpables. Le nombre des lymphocytes périphériques s'accroît; des aires d'hyperpigmentation qui étaient présentes depuis la naissance, s'éclaircissent. L'index de stimulation des lymphocytes par les mitogènes est égal à 40. Les cellules en mitose dans les cultures sont de type XX. Le nombre de lymphocytes formant des rosettes E est normal. On ne décèle pas de cellule provenant du donneur parmi les éléments du médullogramme.

A l'âge de 10 mois, la présence de virus ourlien est mise en évidence. L'enfant développe des anticorps au titre de 1/8ème. Par la suite le nombre des lymphocytes périphériques revient à des valeurs très faibles et aucune réponse proliférative n'est obtenue en présence de PHA. L'enfant arrête de prendre du poids et une infection pulmonaire rebelle apparaît.

Une 3ème greffe médullaire est tentée, à l'âge de 19 mois, à partir du même donneur. 10×10^7 cellules par kilo sont perfusées par voie intraveineuse, après que 3 doses de sérum anti-lymphocytaire aient été administrées durant les 3 jours précédant la greffe.

La fillette décède 9 jours plus tard, à l'âge de 19 mois.

C-Détermination de l'activité de l'ADA

Un dosage de l'activité de l'ADA érythrocytaire et lymphocytaire est pratiqué 11 mois après la 1ère greffe, à l'âge de un an. L'ADA érythrocytaire est indosable; l'activité de l'ADA lymphocytaire se situe à 5% de la normale. Le phénotype de l'ADA lymphocytaire, étudié par électrophorèse, est 1-1. La présence de l'enzyme dans les lymphocytes ne peut être attribuée aux cellules du donneur (XY), tous les lymphocytes ayant un caryotype féminin normal XX.

D-Effets de l'uridine sur les lymphocytes du malade en culture

Un apport exogène d'uridine est effectué au cours de la stimulation lymphocytaire in vitro, en présence de PHA. L'uridine s'oppose aux effets toxiques de l'accumulation d'adénosine sur la division cellulaire (49). La prolifération lymphocytaire est évaluée par l'incorporation de H_3T au niveau de l'ADN cellulaire, ou de ^{14}C amino-acides dans les protéines. Deux types de milieu de culture sont choisis: le premier contient 15% de sérum humain AB+ inactivé, le second 15% de sérum de cheval (qui ne contient pas d'ADA). Les lymphocytes sont stimulés pendant 54 heures, puis les marqueurs sont introduits pendant 16 heures. Les cultures s'effectuent en présence de concentrations croissantes d'uridine.

Aucune augmentation de l'incorporation des marqueurs n'est observée en présence d'uridine aux concentrations de 10^{-3} à 10^{-5} M. Celle-ci s'avère donc incapable de restaurer les capacités de prolifération rapide des lymphocytes stimulés, chez les malades déficients en ADA.

E-Etude familiale

L'étude de l'activité de l'ADA parmi les membres de la famille des deux enfants précédents, donne les résultats suivants:

- l'activité érythrocytaire est basse chez la mère, ($24\mu\text{M/g Hb/H}$)
- le dosage n'a pas été effectué chez le père.
- deux enfants sont normaux. L'un d'eux est le donneur choisi pour la greffe médullaire réussie dans l'observation II. L'activité de l'ADA est cependant basse chez ces enfants, ($45,9$ et $41,9\mu\text{M/g Hb/H}$), mais l'intervalle de confiance calculé pour le dosage dans cette famille, est exceptionnellement large ($33,5$ à 228). Il a été établi à partir de 22 sujets sains de couleur noire.
- Cinq enfants sont hétérozygotes pour le déficit, avec une activité comprise entre $12,9$ et $22,6\mu\text{M/g Hb/H}$.
- Un enfant est décédé.

Tous les membres de cette famille possèdent un phénotype 1 pour l'ADA.

OBSERVATION de KEIGHTLEY

- 1975 -

L'auteur décrit à l'occasion de cette observation une greffe de foie foetal suivie de reconstitution immunologique. (70) (WS n° 37)

A-Antécédents

Le premier enfant de cette famille est décédé à l'âge de 2 mois, dans un tableau de méningite, pneumonie, candidose buccale, et otite moyenne; Il s'agissait d'une fillette présentant une lymphopénie sévère, une panhypogammaglobulinémie, et une aplasie lymphoïde à l'examen anatomopathologique. Le thymus était rudimentaire mais contenait quelques corpuscules de Hassal.

B-Etude clinique et radiologique

L'examen clinique à la période néonatale, est normal, mais l'enfant gagne peu de poids, et acquiert une morphologie particulière: langue volumineuse, sourcils absents, cheveux rares, et position foetale avec flexion des membres supérieurs et inférieurs.

Les radiographies montrent des extrémités costales antérieures élargies, des métaphyses anormalement claires au niveau des os longs et des anomalies des os du bassin proches de celles décrites par Alexander et Dunbar (6).

C-Etude biologique

L'enfant présente dès sa naissance, une lymphopénie légère. Seules quelques cellules (3 sur 100 000) portent des Ig M de surface. Aucune ne porte d'Ig A. Au cours des 3 premiers mois, on note l'absence totale de petit lymphocyte, de cellule formant des rosettes E, et de cellule avec Ig M ou Ig A de surface. Les cellules mononuclées ne répondent pas à la stimulation par les mitogènes. De petites quantités d'Ig M (11 à 17mg/100ml) existent cependant dans le sérum au cours des 6 premières semaines puis disparaissent. Les Ig A sériques sont absentes.

D-Détermination de l'activité de l'ADA

Le dosage dans les lysats érythrocytaires objectivent le déficit.

Aucune activité n'est décelée dans le sérum, les cellules mononuclées du sang périphériques, et les cultures de fibroblastes cutanés.

L'activité de l'ADA érythrocytaire est réduite chez le père et chez certains membres de la famille maternelle, mais elle est à la limite inférieure de la normale chez la mère.

E-Traitement

Aucun donneur n'étant compatible pour une greffe médullaire, une greffe de foie foetal est pratiquée.

Un foetus de 4,2 cm, de 8 semaines et demi, est obtenu avec l'accord d'une femme de 34 ans, enceinte pour la 5ème fois, désirant une interruption de grossesse.

Une suspension contenant $2,5 \cdot 10^8$ cellules de foie foetal vivantes, est administrée par voie intrapéritonéale à l'enfant âgé de 3 mois.

F-Evolution à court terme

1°-Clinique

Durant le mois qui suit la greffe, une nette amélioration de l'état clinique se manifeste.

La croissance staturo-pondérale est nette, et le comportement psycho-moteur s'améliore.

50 jours après la greffe, une érythrodermie apparaît, accompagnée d'une éosinophilie ($2400/\text{mm}^3$). L'érythème, surtout intense à la face, persiste 3 semaines, puis disparaît après desquamation. La biopsie de peau ne montre pas d'infiltration cellulaire, ni de vacuole cytoplasmique. Les transaminases restent normales.

Onze mois après greffe, l'enfant a un poids, une taille, et un périmètre crânien normaux.

2°-Biologie

19 jours après greffe, des cellules portant des Ig M de membrane apparaissent. Les Ig M sériques sont dosables une semaine plus tard, les Ig A au 2ème mois, et les Ig G augmentent au 3ème mois. Les injections de γglobulines pratiquées jusqu'alors, sont arrêtées.

Le nombre de lymphocytes s'accroît et des cellules formant des rosettes E apparaissent. Au 39ème jour: $L = 300/\text{mm}^3$, cellules rosettes E = 19%, cellules portant des Ig M = 8%.

Au 74ème jour après la greffe, la stimulation par la PHA provoque une réponse proliférative. Puis des réponses apparaissent avec la Con A, le PWM, la candidine, et les cellules allogéniques.

Au 5ème mois, des réponses sont obtenues in vivo avec la production d'anticorps dirigés contre un phage ϕ X-174, et après vaccination anti-typhique. Les anticorps agglutinant les globules rouges de mouton, sont présents à un titre de 1/1 024.

A l'âge de un an : L. totaux = $1\,000/\text{mm}^3$; cellules formant des rosettes E = 54% ; cellules portant des Ig M = 15, 7%; cellules portant des Ig G = 15, 7% ; cellules portant des Ig A = 7, 5%.

3°-Détermination de l'activité de l'ADA

84 jours après la greffe, l'activité de l'ADA lymphocytaire est normale. Une activité est dosable dans le sérum. Dans les globules rouges, elle s'accroît lentement, atteignant 4% de la normale au 150ème jour. Un chimérisme érythrocytaire est décelé, une faible population (3 à 5%) de cellules porte l'antigène kidd (JK-a) du donneur. Un an plus tard, l'activité ADA érythrocytaire redevient nulle et la population JK-a disparaît.

G-Evolution à long terme

Un an après la greffe, le malade développe un syndrome néphrotique.

La biopsie rénale montre un épaississement diffus des basales glomérulaires et des dépôts colloïdes dans les tubes proximaux. Il n'y a pas de lésion vasculaire. Des dépôts d'Ig M, Ig G, Ig A, et C₃ sont mis en évidence par immunofluorescence au niveau des membranes basales.

Une proteinurie massive, accompagnée d'anasarque, n'est pas réduite par la corticothérapie. Une diarrhée due à un escherichia pathogène apparaît; puis une septicémie et une bronchopneumopathie à klebsiella précèdent le décès de l'enfant à l'âge de 18 mois.

H-Etude anatomopathologique

Dans les ganglions, les follicules primaires et les centres germinatifs sont présents, mais les zones para-corticales sont pauvrement peuplées. La moelle osseuse est normale. Le thymus est en place mais pèse moins de 1g. Les formations lymphoïdes appendiculaires contiennent de nombreux lymphocytes et plasmocytes.

OBSERVATIONS de TROTTA et GOOD

- 1976 -

I - PREMIERE OBSERVATION (46, 126)

Cette fillette est le second enfant de parents en bonne santé, sans aucun antécédent familial de maladie immunitaire

A - Etude clinique et biologique

Depuis l'âge de 10 semaines, elle présente des infections variées, rebelles, et sévères. A l'âge de 10 mois, elle est adressée dans le service du Professeur R.A. Good, où le diagnostic de DICS est effectué.

Elle présente une lymphopénie importante, des taux d'immunoglobulines sériques bas pour l'âge (Ig G = 130, Ig A = 5, Ig M = 21mg/100ml), et des réponses prolifératives minimales des cultures lymphocytaires stimulées par les mitogènes et les cellules allogéniques. Son unique soeur ne possède pas le même groupe HL-A, mais les cultures mixtes entre elles restent sans prolifération.

B - Traitement

Sept transplantations médullaires sont effectuées avec la soeur comme donneur, avant d'obtenir une reconstitution immunologique satisfaisante. Il n'y a pas de marqueur chromosomique ou érythrocytaire.

C - Détermination de l'activité de l'ADA

Un dosage spectrophotométrique effectué par la suite, alors que l'enfant est en bonne santé, montre une activité érythrocytaire réduite à quelques traces, mais une activité dosable bien que basse, au niveau des lymphocytes.

Chez les parents, l'activité est égale à la moitié de celle d'une population normale. La soeur choisie comme donneur, possède une activité érythrocytaire normale. Le phénotype enzymatique dans la famille est ADA 1.

II - DEUXIEME OBSERVATION (46, 126)

A - Etude clinique et biologique

Un garçon âgé de 5 semaines, est adressé en 1974, à l'équipe du professeur R.A. Good. Un de ses frères est décédé d'un DICS.

L'enfant ne présente pas d'image thymique individualisable sur les radiographies pulmonaires.

Le taux des immunoglobulines est bas pour l'âge: Ig A = 0, Ig M = 0, Ig G = 480 mg/100ml, d'origine maternelle. La lymphopénie est importante et porte à la fois sur les cellules B et T. La réponse lymphocytaire à la stimulation par les mitogènes est très diminuée.

Son seul frère est HL-A et LB compatible (MLC sans prolifération). Son groupe érythrocytaire est O, Rh (-) tandis que celui du malade est A, Rh (-).

B - Détermination de l'activité de l'ADA

Le dosage spectrophotométrique montre des traces d'activité de l'ADA dans les érythrocytes, et une activité ADA certaine dans les lymphocytes. Aucune activité n'est décelée par électrophorèse en gel d'amidon.

Le père est hétérozygote pour le déficit, et possède une activité de l'ADA basse dans les érythrocytes. Mais les dosages se révèlent normaux chez la mère et chez le frère. Le phénotype familial est ADA 1.

C - Influence du vieillissement et de la dilution des lysats sur le dosage de l'activité de l'ADA

L'auteur étudie l'effet du vieillissement et des variations de volume du lysat sur l'activité de l'ADA. Les dosages sont pratiqués par spectrophotométrie selon la technique de Hopkinson à 37°C. Les résultats sont contrôlés par dosage radioactif avec incorporation de ^{14}C hypoxanthine et chromatographie en couche mince. L'étude porte sur des lysats érythrocytaires de sujets normaux, d'hétérozygotes pour le déficit en ADA, et des malades décrits ci-dessus. Les résultats obtenus objectivent:

- le faible effet du vieillissement et de la dilution du lysat chez les sujets normaux,
- l'augmentation de l'activité de l'ADA avec le vieillissement du lysat et la diminution du volume de l'échantillon chez les malades.
- une évolution similaire de l'activité de l'ADA chez les hétérozygotes. Cette étude révèle l'hétérozygotisme de la mère, chez laquelle le dosage érythrocytaire s'était tout d'abord révélé normal dans les conditions standard.

D-Traitement et évolution

Le frère étant choisi comme donneur, une compétence immuno-
logique est obtenue après 4 greffes médullaires.

La synthèse des immunoglobulines et des anticorps est correcte;
le nombre des cellules T et B est normal; les lymphocytes sont stimulables par
les mitogènes et possèdent une activité ADA. Aucun chimérisme érythrocytaire
n'est apparu.

OBSERVATION de ACKERET

- 1976 -

Dans cette famille suisse, deux jumelles biovulaires, nées de parents non consanguins, sont atteintes d'un DICS. (1)

L'une des deux enfants est admise à l'hôpital pour une infection pulmonaire sévère. Elle décède 4 jours plus tard, et l'étude anatomopathologique révèle un thymus rudimentaire.

A - Etude clinique

Lorsque la 2ème jumelle est hospitalisée, peu après, elle présente également une infection pulmonaire. Son état nécessite une ventilation assistée pendant 6 jours.

Le déficit en ADA érythrocytaire est retrouvé sur plusieurs prélèvements.

B - Traitement

Une greffe de foie foetal ($16 \cdot 10^8$ cellules du foie d'un foetus de 12 semaines, par voie intraveineuse) et de thymus est effectuée.

L'enfant récupère progressivement des fonctions immunologiques correctes, et l'activité de l'ADA lymphocytaire (mais non érythrocytaire) devient lentement normale.

C - Evolution et étude familiale

18 mois après la transplantation, l'enfant est en bonne santé, et ses fonctions immunitaires sont normales.

Le père a une activité de l'ADA peu réduite, mais sa propre mère est hétérozygote sans aucune équivoque. La mère des enfants et l'un de leurs frères sont hétérozygotes.

Tableau récapitulatif des observations de la littérature

Malades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Sexe	F	F	F	M	M	M	F	M	F	F	M	M	F	M
*Age de début	0	2 ans	0	5 sem.	Kung B.	0		3 sem.	6 sem.	10 sem.	5 sem.			2 sem.
CLINIQUE														
Stag. Stat. Pond.	-	+	+	+	BS		+	+	+	+		+	+	+
Infect. Pulm. VAS	+	+	+	+		-	+	+	+	+	greffe		+	+
Candidoses	+	+	+	+		-							+	+
Diarrhées	-	-	+	-		-	-	+	-			+	-	-
Autres infections	+	-	+	-		+		+				+	+	+
Hépatospénom.	-	+	-	-							signes cliniques			+
BIOLOGIE														
atteintes des:														
Lymphocytes B°	-+	-+	++	+	0	-+	-+	-+		++	++	-+		-+
Lymphocytes T°	++	++	++	++	0	+	++	++	+	++	++	++		++
Lymphopénie	++	-+		++		-+	++	++	++	++		++		++
RADIOLOGIE														
Thymus	-	+	-	-		-	-	-	-	-	-	+		-
Anomalies oss.				+										+
TRAITEMENT														
Greffe de moelle	3	+	-	-			1	1	3	7	4	+	+	2
Greffe de foie	+					+								
Transfusions														
STATUS ACTUEL	D	D	D	D	BS	BS	BS	BS	D	BS	BS	D	BS	BS
AGE	2 ans	4 ans	9 mois	9 sem	14ans	18mois	43mois	41mois	19mois			après recons- titution	18mois	24mois
							après traitem	après traitem					après traitem	après traitem

TABLEAU I

Légende

Auteurs

- 1, 2 : Giblett et coll. (42) (WS n° 2 et 71)
- 3 : Dissing et coll. (26) (WS n° 1)
- 4 : Ochs et coll. (84) (WS n° 3)
- 5 : Jenkins (66) (WS n° 39)
- 6 : Hirschhorn et coll. (60)
- 7, 8, 9 : Parkmann et coll. (86) (WS n° 82, 80, 81)
- 10, 11 : Trotta et coll. (126)
- 12 : Keightley et coll. (71) (WS n° 37)
- 13 : Ackeret et coll. (1)
- 14 : Observation personnelle

*Age de début=0 : précoce

°-+: installation progressive

VAS: voies aériennes supérieures

D: décédé

BS: bonne santé

Stag. Stat. Pond. : stagnation staturo-pondérale

Infect. Pulm. VAS: infections pulmonaires et des voies aériennes supérieures

Anomalies oss. : anomalies osseuses

Traitem. : traitement

L'OBSERVATION DE CHRISTOPHE

- LE TABLEAU INITIAL -

I - L'HOSPITALISATION à SAINT-ETIENNE

(Hôpital Bellevue; Service de Monsieur le Professeur Freycon; N° du dossier 4141 1974)

A - Le tableau à l'entrée.

1° - Les antécédents

Christophe Th. est né le 3 Juin 1974 à Saint-Etienne d'un père âgé de 31 ans et d'une mère de 26 ans, tous deux en bonne santé. Aucune consanguinité n'existe entre les parents. Une soeur aînée, Katia, âgée de quatre ans ne présente aucun antécédent notable.

La grossesse et l'accouchement, en présentation céphalique, se sont déroulés sans incident. Christophe est né avant le terme calculé (38ème semaine).

L'examen clinique de l'enfant à la naissance, est normal: l'indice d'Apgar est égal à 10/10, le poids de 3650 grammes, la taille de 52 centimètres, et le périmètre cranien de 34 centimètres.

Les onze premiers jours de vie sont sans particularité. L'enfant est nourri au sein et reçoit 2 000 unités de vitamine D par jour. Au 11ème jour, Christophe retrouve son poids de naissance. Une alimentation au lait industriel (Aletina) est introduite le 13ème jour.

C'est au 12ème jour qu'apparaît une bronchopneumopathie, avec toux, encombrement pulmonaire et état sub-fébrile, sans trouble digestif. Elle s'aggrave rapidement, et Christophe est hospitalisé au 17ème jour de vie à Saint-Etienne.

2° - Les constatations initiales

A l'entrée dans le Service de Monsieur le Professeur Freycon, le 20 Juin 1974, Christophe est âgé de 17 jours et pèse 3 430 grammes.

Le tableau clinique est dominé par une bronchopneumopathie,

marquée par:

-des signes fonctionnels et généraux:

- °une toux quinteuse (4 à 5 quintes , 8 à 10 fois par jour), avec accès d'érythrocyanose diffuse au moment des pleurs, et de polypnée à 50 par minute
- °un état sub-fébrile (37° 5 C)
- °une anoréxie sans diarrhée ni vomissement, accompagnée d'une importante hypersialorrhée.

-des signes d'examen :

- °quelques râles diffus à l'auscultation des deux champs pulmonaires
- °un foie perçu à 2 centimètres sous les côtes, sans splénomégalie, et sans aucune adénopathie palpable.

La radiographie thoracique montre d'importantes images réticulonodulaires à prédominance périhilaire, associées à des opacités.

La numération formule sanguine (N.F.S.) initiale est sans particularité:

Globules rouges	: 5 450 000/mm ³	Hb : 18,3gr/100ml
Globules blancs	: 10 900 /mm ³	
Polynucléaires neutrophiles:	64%	
éosinophiles:	1%	
Monocytes	: 7%	Lymphocytes : 28%
Plaquettes	: 175 000/mm ³	

B- Evolution de la scène clinique.

L'évolution au cours des dix semaines passées dans ce service est dominée par la persistance du tableau de bronchopneumopathie grave et rebelle, et l'apparition d'autres manifestations infectieuses intercurrentes: une infection urinaire à colibacilles à partir du 20ème jour de vie, et une candidose bucco-pharyngée à la 6ème semaine.

L'âge de Christophe est donné en jours de vie jusqu'à la première greffe, puis l'évolution est comptée en jours à partir de la première greffe.

1° - Les infections

a- La bronchopneumopathie

Elle s'aggrave rapidement et réalise un tableau de détresse

respiratoire en une dizaine de jours avec dyspnée, érythrocyanose intense, tirage sous-costal, battements des ailes du nez, expectorations séro-muqueuses abondantes et hypersialorrhée.

Elle s'accompagne d'une acidose respiratoire avec au 27ème jour: $\text{pH} = 7,28$, $\text{pCO}_2 = 48 \text{ mm Hg}$, $\text{pO}_2 = 42 \text{ mm Hg}$, saturation = 70 %, sur sang capillaire artériolisé, et sous une $\text{FiO}_2 = 60\%$.

A partir du 27ème jour, apparaît un retentissement cardio-vasculaire avec tachycardie persistante. Le foie est perçu à 4 cm et la rate à 3 cm sous les côtes au 30ème jour. Des signes d'insuffisance ventriculaire droite sont visibles sur l'électrocardiogramme. La radiographie thoracique ne montre pas d'augmentation du volume cardiaque, mais les images parenchymateuses pulmonaires sont plus importantes.

Des prélèvements multiples à la recherche de germes sont pratiqués: *listeria*, Bordet-Gengou, pneumocystis carinii dans le liquide d'aspiration naso-pharyngé, virus dans le nez, la gorge, les selles et le sang. (Tableau II)

Une antibiothérapie à large spectre est instituée dès le 22ème jour; elle comporte:

- Ampicilline : 180 mg/K/J (600 mg/J)
- Gentamycine : 3,5 mg/K/J (12 mg/J)
- Isoniazide (Rimifon) : 30 mg/K/J (100 mg/J)

Puis à compter du 25ème jour, le retentissement cardiaque fait introduire un traitement digitalique sous forme de digoxine : 0,0075 mg/K/J (10 gouttes par jour).

Un cathétérisme cardiaque est effectué au 26ème jour à l'hôpital cardiologique de Lyon (Service de Monsieur le Professeur Normand); il élimine un retour veineux pulmonaire anormal.

Devant la gravité du tableau, on multiplie les investigations étiologiques :

- l'absence de mucoviscidose est affirmée devant la négativité de tests à la sueur répétés.
- l'IDR à la tuberculine est négative.
- les prélèvements pratiqués ne permettent pas d'isoler formellement le germe responsable de l'infection pulmonaire. (Tableau II) Les recherches de BK, *listeria*, Bordet-Gengou, pneumocystis et virus sont négatives. La présence dès le 20ème jour d'une infection urinaire à colibacilles avec hémoculture positive fait suspecter ce germe. La bronchopneumopathie est rattachée à l'épisode bactériémique et/ou septicémique.

L'évolution sous antibiothérapie et traitement digitalique (malgré la sensibilité du colibacille aux antibiotiques employés) est décevante.

T A B L E A U I I

Recherches bactériologiques et virales

(Laboratoire de Microbiologie, C. H. U. , Saint-Etienne)

Date année 1974	Nature du prélèvement	Germes découverts	Recherches diverses	Résultat
21-6	gorge	staphylocoque doré		++
	selles	E. Coli non aggl.	listeria	-
	urine	E. Coli non aggl.		+
				++
22-6	liq. gastrique		B. K.	-
24-6	liq. gastrique		B. K.	-
25-6	liq. gastrique		B. K.	-
	urine	E. Coli non aggl.		++
	selles		shigella	-
			salmonella	-
			staph. doré	-
			listeria	-
			virus	-
	gorge		Bordet-Gengou	-
			listeria	-
			virus	-
	sang	E. Coli non aggl.		+
26-6	selles		virus	-
1-7	sang	culture stérile		
2-7	gorge	pseud. aeruginosa		+
	selles	E. Coli non aggl.		++
		citrobacter		+
	urine	culture stérile		
	nez		pneumocystis carinii	-

.../

TABLEAU II (suite)

=====

Date année 1974	Nature du prélèvement	Germes découverts	Recherches diverses	Résultat
12-7	urine sang	culture stérile culture stérile	virus pneumotrope mycoplasma ornittopsittacose adenovirus grippes A et B parainfluenza 1, 2, 3 resp. syncithial	- - - - - - -
14-7	sang		toxoplasme	-
18-7	sang		B. V., Kline, VDRL	-
25-7	urine	klebsiella pneum.		++
27-7	urine	klebsiella pneum.		++
29-7	urine	klebsiella pneum.		++
30-7	sang		herpès rubéole grippes A et B parainfluenza 1, 2, 3 virus pneumotropes mycoplasme ornittopsittacose adenovirus respir. syncithial	- - - - - - - -
7-8	urine selles gorge	culture stérile E. Coli non aggl. pseud. aeruginosa candida albicans		+ + ++
18-8	selles	E. Coli non aggl. pseud. aeruginosa		+ +

Le tableau clinique est peu modifié et l'état respiratoire de l'enfant reste grave. Une amélioration ne commence à se faire sentir qu'après l'introduction d'une corticothérapie au 38ème jour: prednisone (Cortancyl) 2 mg/K/J, (6 mg/J) per os.

Les signes respiratoires s'estompent alors lentement; la corticothérapie est maintenue jusqu'au 74ème jour. Le nettoyage radiologique est très lent, et n'est complet qu'après 60 jours d'évolution.

b- L'infection urinaire

Une infection urinaire à colibacilles non agglutinants (10 millions de colonies par mm^3), avec hémoculture positive au même germe, est notée dès le 20ème jour de vie et persiste durant 10 jours. (Tableau II). Le germe est sensible à l'antibiothérapie instituée.

Une urographie intraveineuse et une cystographie pratiquées au 44ème jour dans le service de radiologie de l'hôpital de Saint-Etienne, sont normales.

Un compte de germes 2 jours plus tard, montre la présence de 1 millions de colonies de klebsiella pneumoniae par mm^3 (Tableau II). Une antibiothérapie adaptée à ce germe est instituée avec: Colistine (Colimycine) 160 000 U/K/J (500 000 U/J) par voie intraveineuse. Elle est supprimée deux semaines plus tard, et l'uroculture suivante revient stérile.

c- Le muguet bucco-pharyngé

Une candidose bucco-pharyngée apparaît cliniquement à l'âge de 6 semaines. Elle ne cède pas aux soins locaux et est retrouvée sur un prélèvement de gorge au 65ème jour. Elle justifie alors l'emploi de nystatine (Mycostatine) 250 000 U/K/J (750 000 U/J) pendant 3 semaines. Elle disparaît sous ce traitement.

2° - Le retentissement sur l'état général

Malgré l'amélioration progressive de la symptomatologie pulmonaire, l'état de l'enfant reste inquiétant.

a- La stagnation staturo-pondérale

Elle est évidente :

-A l'âge de 6 semaines, Christophe ne pèse que 3 250 g, soit 400 g de moins que son poids de naissance. Sa taille est de 52 cm, identique à celle qu'il avait à la naissance. A l'âge de 2 mois, son poids est de 3 450 g. L'anorexie tenace et l'importance du retard staturo-pondéral, imposent une alimentation intragastrique continue à la pompe, à l'âge de 10 semaines. Après un petit épisode diarrhéique sans germe isolé, rapidement jugulé, une légère prise de poids s'amorce.

-A l'âge de 3 mois, Christophe a dépassé son poids de naissance de 250 g (3 900 g). L'aspect des selles est cependant anormal: les selles sont volumineuses (2, 5% du poids corporel) et le débit fécal des graisses

montre l'existence d'une stéatorrhée importante mais intermittente entre 10 et 11,5 g de lipides par 24 heures.

b- Le développement psychomoteur

Il est lent. A 2 mois, Christophe relève sa tête seulement en position ventrale; il ne sourit pas et ne suit pas des yeux. A trois mois, il ne tient toujours pas sa tête mais commence à suivre du regard.

3° - Les autres signes

Une impotence du bras gauche est observée à l'âge de 6 semaines, sans lésion osseuse radiologique décelable.

Un aspect arrondi et élargi de l'extrémité antérieure des côtes est noté sur les radiographies au 2ème mois. Il fait évoquer une atteinte rachitique malgré les doses normales de vitamine D reçues par l'enfant.

B- Evolution des signes biologiques

Le tableau biologique est banal au début : la numération formule est sans particularité, et il existe une élévation du taux des Ig M sériques. Puis progressivement une lymphopénie se constitue, et un déficit immunitaire est alors suspecté.

1° - Exploration de l'immunité humorale

a- Taux des immunoglobulines sériques

Au 22ème et au 30ème jour, les Ig G et les Ig A sont normales tandis que les Ig M apparaissent élevées. Cette augmentation du taux des Ig M, particulièrement importante au 30ème jour, est tout d'abord interprétée comme une réaction de défense humorale face à l'infection pulmonaire; cette constatation fait alors éliminer l'hypothèse d'une atteinte de l'immunité humorale.

22ème jour	30ème jour	mg/100ml
Ig G = 1 083	= 1 295	"
Ig M = 300	= 730	"
Ig A = 27	= 31	"

b- Evaluation de la valeur fonctionnelle des lymphocytes B

Les réactions anticorps peuvent être estimées à partir des nombreux sérodiagnostics pratiqués au cours du bilan étiologique de la broncho-pneumopathie au laboratoire de microbiologie du CHU de Saint-Etienne.

-Les anticorps agglutinant le colibacille non hémolytique, non agglutinant, sont présents au 40ème jour au taux de 1/100ème. Puis ils disparaissent au 58ème jour. Le sérodiagnostic a été effectué à partir

de la souche d'*Escherichia coli* isolée dans l'hémoculture de l'enfant.
 - Sur deux prélèvements successifs au 40ème et au 58ème jours, la réaction d'inhibition de l'héماغglutination avec l'antigène de la rubéole est positive au 1/16ème. Il s'agit probablement d'anticorps transmis. Mais la réaction n'a pas été étudiée sur la fraction Ig M après séparation. Le dosage n'a pas été effectué chez la mère à cette époque.
 - Toutes les autres réactions sérologiques sont négatives au 40ème et au 58ème jours:

- ° sérodiagnostic de la toxoplasmose par immunofluorescence
- ° réaction de fixation du complément pour les virus suivants: virus herpétique, virus des inclusions cytomégalliques, virus de la grippe A et B, virus parainfluenzae 1, 2, 3, adenovirus, virus respiratoire syncytial, ornithosittacose, et mycoplasme.

2° - Exploration de l'immunité cellulaire

a- La numération formule sanguine

Elle n'est pas évocatrice d'un déficit immunitaire lors des premiers prélèvements. (Tableau III) On note simplement au cours des 7 premières semaines une augmentation du nombre des leucocytes avec polynucléose. Les lymphocytes sont entre 3 000 et 1 512 /mm³.

Au cours des semaines suivantes (Tableau III, courbe 1), alors que le nombre des leucocytes diminue, une lymphopénie périphérique se constitue.

On note par ailleurs, la présence d'une éosinophilie au cours des 3 premiers mois (Tableau III), culminant à 1 598 /mm³ (34%) au 94ème jour.

Les érythrocytes, polynucléaires, et plaquettes sont normaux, hormis la présence d'une anémie normochrome avec hémoglobine basse de la 6ème à la 9ème semaine. (Tableau III) L'enfant a reçu une transfusion de 30 ml de sang frais non irradié au 39ème jour de vie

b- Le médullogramme

La lymphopénie périphérique a été précédée par la pauvreté de la lignée lymphoïde médullaire. Celle-ci est apparente dès le 19ème jour, et persiste à l'âge de 3 mois:

19ème jour:	éléments lymphoïdes =	3%	des éléments du médullogramme
3ème mois :	"	"	6% " " " "

c- Les autres examens appréciant les fonctions de l'immunité T

α- L'image thymique radiologique

Il n'existe pas d'image thymique individualisable sur les radiographies thoraciques. L'interprétation radiologique est rendue difficile par les opacités parenchymateuses au stade de la bronchopneumopathie.

TAB LEAU III

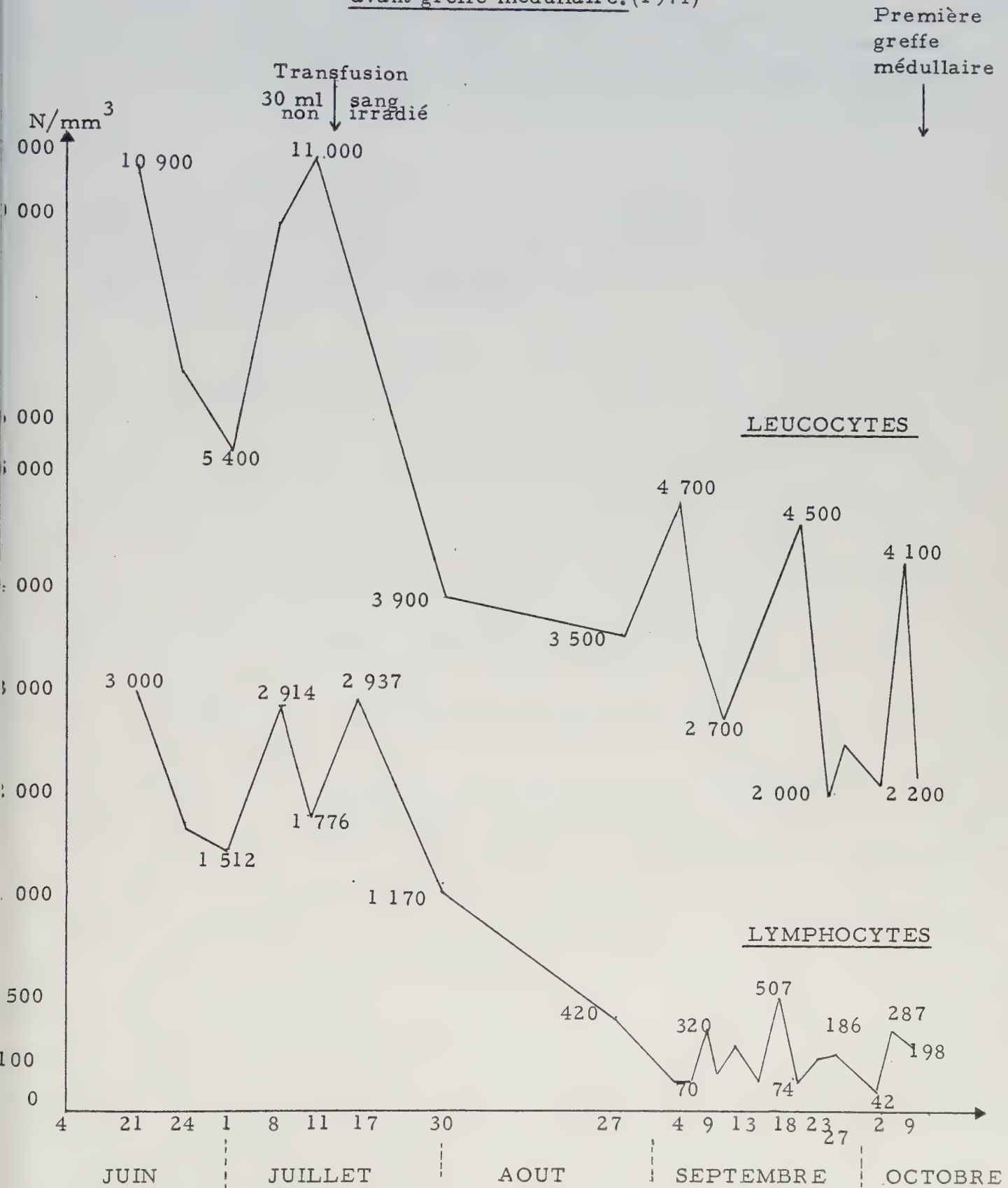
Numération formule sanguine au cours des
trois premiers mois
Hôpital de Saint-Etienne

Date année 1974	Age jours	G.R. millions /mm	Hb g/100 ml	G. B. 3 nombre/mm	Polynucléaires			Lymphocytes		Mono- cytes %	Plaquettes N/mm
					Neutro %	Eosinophiles %	N/mm	Baso. %	%	N/mm	
21-6	17	5,450	18,3	10 900	64	1	109		28	3 000	175 000
24-6	20	5,250	18,2	7 100	64	2	142		25	1 750	160 000
1-7	28	4,470	15,2	5 400	68	2	108		18	1 512	
8-7	35	4,060	13,8	9 400	50	12	1128		31	2 914	500 000
11-7	38	3,570°	12	11 000	69				16	1 776	500 000
12-7=====		TRANSFUSION de 30 ml de sang frais non irradié									
17-7	44	2,710	9,4	7 300	50	4	292	1	39	2 937	5
30-7	57	2,940	9,1	3 900	57	12	470		30	1 170	1
27-8	85	4,180	12,1	3 500	60	24	840	1	12	420	3
4-9	94	4,640	13,9	4 700	53	34	1600		2	94	11
											575 000
											400 000

° Le 11 Juillet:30 000 réticulocytes
2% myélocytes neutrophiles

COURBE 1

Evolution des leucocytes et des lymphocytes totaux
au cours des quatre premiers mois
avant greffe médullaire. (1974)



β -Test de transformation lymphoblastique

La transformation lymphoblastique est étudiée au 40ème jour par stimulation in vitro à la PHA et évaluation cytologique. (Madame le Docteur Fraisse, CTS Saint - Etienne)

1 700 000 lymphocytes sont répartis en 4 tubes de 1 ml: un tube témoin négatif, un tube PHA 100 γ , un tube PHA 200 γ , et un tube tuberculine 10 unités. Dans le tube PHA 200 γ apparaît un faible contingent de cellules mononuclées d'aspect inhabituel (8 à 9%).

Devant la constitution de cette lymphopénie majeure (94L. au 94ème jour), et l'altération des fonctions de l'immunité cellulaire (absence d'image thymique, et réponse proliférative aux mitogènes faible), un déficit immunitaire est suspecté et Christophe est adressé à l'hôpital Debrousse au service de Monsieur le Professeur Jeune.

II - L'HOSPITALISATION à LYON (6 Septembre 1974, 95ème jour de vie)

(Hôpital Debrousse, Clinique médicale infantile A, Service de Monsieur le Professeur M. Jeune, N° du dossier 19 723.)

A- Les constatations cliniques à l'entrée.

1° - Les signes fonctionnels et généraux

Christophe est âgé de trois mois; son poids est de 3 840 g (-3 D.S.), sa taille de 56 cm (+ 2 D.S.), son périmètre cranien de 38 cm (-2 D.S.). Il est apyrétique.

2° - Les signes d'examen.

L'examen cardiovasculaire est normal avec un pouls à 120/mn une tension artérielle à 9 mm de Hg, et des bruits du coeur normaux.

A l'examen pulmonaire on ne note pas de signe auscultatoire, et les opacités radiologiques ont disparu. La radiographie thoracique permet en outre de confirmer l'absence d'image thymique.

Le réseau veineux abdominal est apparent. Le foie déborde le grill costal de 3 cm. La rate est perçue sous les cotes. Il n'y a pas d'adénopathie palpable.

L'examen cutanéomuqueux : le muguet buccal a disparu ; mais on note quelques rares éléments papulo-vésiculeux de petite taille (1 à 2 mm) sur les membres et le tronc, d'allure infectieuse. Un prélèvement à ce niveau montre la présence d'un staphylocoque.

Une impotence du bras gauche est notée, le tonus étant normal par ailleurs.

B- Le tableau de DICS constitué.

Les examens pratiqués dès les premiers jours et au cours des cinq semaines suivant l'entrée, permettent de confirmer le tableau de déficit immunitaire combiné sévère (DICS).

L'évolution clinique comporte de nouveaux épisodes infectieux.

Le bilan biologique effectué permet de dresser un tableau complet du déficit immunitaire, et de porter le diagnostic de déficit en adénosine déaminase (ADA). C'est le premier cas constaté en France. Une greffe médullaire à partir de Katia (soeur de Christophe), peut être proposée à la famille; elle est réalisée le 8 Octobre 1974, à la 18ème semaine de vie.

1° - Etude clinique.

Le mois suivant l'entrée à l'hôpital Debrousse est marqué par deux épisodes infectieux : une nouvelle infection pulmonaire et une infection cutanée à staphylocoques. Christophe est isolé dès l'entrée, et il est placé sous flux laminaire le 27 Septembre, à la 16ème semaine.

De multiples prélèvements à la recherche d'un agent infectieux sont pratiqués.

a- Les infections

α- L'infection pulmonaire.

Elle se manifeste à nouveau à la 15ème semaine (20 Septembre). Christophe demeure apyrétique et l'auscultation pulmonaire est normale. Toutefois une discrète polypnée apparaît, et la radiographie thoracique montre la présence d'une opacité triangulaire segmentaire paracardiaque droite.

Le tableau pulmonaire se complique rapidement de vomissements sans diarrhée. L'enfant reçoit 3 gouttes de dibromure d'atropine 7 fois par jour.

Les prélèvements de gorge décelent une klebsiella, et un pyocyanique P₅ est trouvé dans les coprocultures. Le sulfaméthoxazole-triméthoprim (Bactrim^R) que l'enfant reçoit depuis l'entrée, est arrêté. Une antibiothérapie adaptée aux germes décelés est instituée par voie intraveineuse. Elle comprend :

- Colistine : 50 000 unités /Kg/J. (200 000 U. /J, en 2 fois)
- Ampicilline: 125mg/Kg/J. (500 mg/J. en 4 fois)

Sous ce traitement, les signes cliniques disparaissent en 10 jours et les signes pulmonaires radiographiques en deux semaines.

Depuis son entrée, Christophe reçoit en outre 400 000 U. /Kg/J. de Nystatine (Mycostatine) 1 500 000 U. /J.)

β- La staphylococcie cutanée.

L'éruption papulo-vésiculeuse observée à l'entrée, est due à un staphylocoque doré isolé sur les prélèvements. Elle rétrocede lentement et disparaît après quatre semaines de traitement antiseptique local.

b- Le retentissement sur l'état général.

La prise de poids amorcée au 2ème mois sous alimentation intragastrique par pompe, se poursuit: elle est de 550 g au cours des cinq semaines précédant la première greffe. L'alimentation par pompe a été arrêtée à l'entrée à l'hôpital Debrousse. Une alimentation par gavage lui succède (7 biberons de 90 g /J.) car Christophe refuse toujours de téter. A la 18ème semaine (avant greffe) il pèse 4 450 g (-3 D.S.). Sa taille est de 57 cm (-2,5 D.S.), et son périmètre crânien de 40 cm (-1 D.S.).

L'aspect des selles est normal, la stéatorrhée a disparu; le dosage pondéral des lipides fécaux est inférieur à 2 g/24 H.

L'éveil psychomoteur reste lent ; au quatrième mois , Christophe tient sa tête et le sourire apparaît.

c- La surveillance bactériologique:

Des prélèvements multiples sont effectués. Ils sont transcrits dans le tableau IV . Malgré les précautions d'aseptie prises dans les soins du nourrisson et son isolement, de nombreux germes apparaissent sur ces prélèvements. Christophe est isolé sous flux laminaire à la 16ème semaine (27 Septembre).

2°- Etude biologique

Le bilan biologique permet de dresser un tableau complet du déficit des fonctions immunitaires lymphocytaires au cours du 4ème mois. Il permet d'autre part d'effectuer le diagnostic de la carence en adénosine déaminase.

a- Les techniques utilisées chez Christophe;

- α- Evaluation de l'immunité humorale et des lymphocytes B.
.....
- Etude des immunoglobulines sériques.

L'électrophorèse de zone est une technique imprécise. Elle doit être complétée par une immunoélectrophorèse ou un dosage spécifique des cinq classes d'immunoglobulines.

L'étude des immunoglobulines a été pratiquée par :

° Le laboratoire d'enzymologie de l'hôpital Debrousse (P^r Cotte) pour le dosage des Ig G, Ig A, Ig M.

° Le laboratoire de biochimie médicale de l'hôpital E. Herriot, Lyon, (P^r Creyssel) pour les Ig G, Ig A, Ig M, Ig D.

° Le laboratoire de l'Institut Pasteur, Lyon, service des radio-éléments pour le dosage des Ig E (Technique R. I. S. T: Radio-immuno sorbent test)

° Le laboratoire de biochimie médicale de l'hôpital E. Herriot, Lyon, (P^r Creyssel) pour les études en immunoélectrophorèse.

Les dosages des Ig G, Ig A, Ig M et Ig D sont effectués par immuno-diffusion radiale selon la technique de Mancini. L'Ig à doser, est étudiée par rapport à un sérum témoin. Elle est déposée sur une plaque de gélose (plaques Tri-Partigen Behring ou Hyland) où est incorporé un anti-sérum spécifique contrôlé par rapport à des standards internationaux. Le diamètre du cercle de précipitation est fonction de la teneur du sérum malade en Ig testée. La lecture se fait par comparaison avec une courbe d'étalonnage.

47
TABLEAU IV

Surveillance bactériologique avant greffe

Hôpital Debrousse

Date	Age Semaines	Selles	Nez-Gorge	Divers
7-9	13	pyocyanique P. 5	entérocoque non hémo.	Peau: staph. doré Urine: klebsiella E. Coli entérocoque N. H. staph. epiderm.
10-9	14	pyocyanique P. 5 pneumocystis:0 levures:++ helminthes:0 protozoaires:0		
17-9	15	pyocyanique P. 5 pneumocystis:0 levures:++ helminthes:0 protozoaires:0	klebsiella pyocyanique P. 5 entérocoque non hémo.	
24-9	16	pyocyanique P. 1 pyocyanique P. 5 pneumocystis:0 levures:++ helminthes:0 protozoaires:0	klebsiella pyocyanique P. 5	
LIT A FLUX LAMINAIRE				
27-9	16	pneumocystis:0 helminthes:0 protozoaires:0	klebsiella pyocyanique P. 5 E. Coli entérocoque non hémo. pyocyanique P. 13 cloacae	
1-10	17	germes patho.:0 levures:+ helminthes:0 protozoaires:0 pneumocystis:0	pyocyanique P. 5 klebsiella	

-Etude des immunoglobulines sécrétoires.

Les immunoglobulines salivaires bénéficient des mêmes techniques de dosage.

-Détermination du pourcentage des lymphocytes B

°Au niveau du sang périphérique:

Les lymphocytes B sont porteurs d'immunoglobulines de surface étudiées par immunofluorescence en présence d'anti-sérums spécifiques. Cette étude est effectuée par le D^r J. L. Touraine (Clinique néphrologique, Pav. P., Hôpital E. Herriot, P^r Traeger) Les lymphocytes sont isolés par centrifugation sur gradient de ficoll isopaque puis sont incubés avec un anti-sérum polyvalent dirigé contre l'ensemble des immunoglobulines humaines, couplé à un fluorochrome (isothiocyanate de fluoresceïne ou rhodamine) Cette technique ne permet pas de distinguer parfaitement les cellules synthétisant les Ig de celles les fixant passivement. Les monocytes sont éliminés selon des critères morphologiques.

°Au niveau des organes lymphoïdes:

L'identification des lymphocytes B a été effectuée par I. F.

. dans la moelle osseuse avec des anti-sérums anti-chaines lourdes alpha, delta, gamma, et mu et anti-chaines légères kappa et lambda. (D^r Gentilhomme, laboratoire d'Hématologie central, Hôpital E. Herriot, P^r Germain) Cette technique permet de reconnaître les lymphocytes porteurs de la chaîne lourde ou légère correspondant à l'anti-sérum employé. Le pourcentage global des lymphocytes avec immunoglobulines de surface est obtenu en additionnant les cellules porteuses soit de chaînes lourdes, soit de chaînes légères.

. sur du matériel de biopsie jéjunale avec des anti-sérums spécifiques préparés contre les immunoglobulines humaines: anti-A, anti-G, et anti-M. (D^r Bouvier, Hôpital Debrousse, laboratoire d'anatomo-pathologie, D^r Gilly)

°Les autres techniques mettant en évidence des récepteurs membranaires n'ont pas été utilisées chez Christophe: en particulier

- . Les récepteurs pour le C₃ activé (Rosettes EAC) (29)
- . Les récepteurs pour le Fc (Rosettes EA)
- . Les récepteurs pour les yglobulines agrégées
- . Les antigènes spécifiques HBLA. (48)

β-Evaluation de l'immunité cellulaire et des lymphocytes T
.....

-Les tests d'hypersensibilité retardée

Ils permettent d'apprécier l'efficacité des mécanismes mis en jeu

au cours des réactions d'hypersensibilité retardée. (108)

° Les réactions à la candidine sont étudiées chez Christophe en raison de contacts antérieurs. Une réaction positive se manifeste par une réaction papulaire au point d'injection dans un délai de 2 à 4 jours.

° Les réactions cutanées de type contact provoquées par la sensibilisation à un antigène introduit de novo sont étudiées avec le dinitro fluoro benzène (DNFB). L'injection est effectuée par voie intradermique au niveau d'un avant-bras. La sensibilisation se fait par injection d'une solution à 10%. L'efficacité de la sensibilisation est testée par la suite avec une solution antigénique à 0,1% (2ème temps = réaction); La lecture s'effectue 4 jours après injection. La réaction positive se manifeste par l'apparition d'une papule cutanée.

Chez Christophe, l'étude des réactions d'hypersensibilité retardée est effectuée par le D^r Carron (Hôpital Debrousse). Un test au DNFB par IDR de solution à 0,1% est pratiqué chaque semaine après sensibilisations répétées, jusqu'à ce que la réponse apparaisse positive.

-Détermination du pourcentage des lymphocytes T

° Au niveau du sang périphérique

Le pourcentage des lymphocytes T est déterminé grâce à deux propriétés de cette cellule:

- . La capacité de former des rosettes E en incubation avec des globules rouges de mouton et du sérum de foie fœtal pendant 30 minutes à 37°C puis 18 heures à 4°C. Dans les conditions utilisées par le laboratoire (D^r J. L. Touraine Clinique Néphrologique, Pav. P., Hôpital E. Herriot, P^r Traeger) (124) le pourcentage normal de lymphocytes T formant des rosettes E est de 40 à 75%.

- . La présence à leur surface d'antigènes spécifiques reconnus par des anti-sérums anti HTLA (Human T Lymphocyte Antigen) Ces anti-sérums sont préparés par injection au lapin de lymphocytes périphériques d'un malade présentant une agammaglobulinémie puis rendus spécifiques par absorption (117, 122). Les lymphocytes isolés par centrifugation sur gradient de ficoll isopaque sont incubés avec l'anti-sérum. Les lymphocytes T sont mis en évidence par cytotoxicité en présence de complément de lapin. Les cellules mortes sont dénombrées après addition de bleu trypan. Un index cytotoxique est calculé:

$$I.C. = 100 \left(1 - \frac{\% \text{ de cell. en vie avec anti-sérum} + \text{Compl.}}{\% \text{ de cell. en vie avec sérum lapin normal} + \text{Compl.}} \right)$$

Le pourcentage normal de lymphocytes présentant le "phénotype HTLA +" est de 49 à 78 % dans les conditions du laboratoire:

°Au niveau des organes lymphoïdes

Le pourcentage de cellules médullaires capables d'acquérir le phénotype HTLA + est étudié in vitro après incubation avec des facteurs thymiques (123). Ces précurseurs médullaires des cellules T sont situés dans les couches 2 et 3 des cellules médullaires placées en gradient d'albumine bovine. (BSA) D^rJ. L. Touraine (clinique néphrologique, pav. P, Hôpital E. Herriot, P^r Traeger)

-Prolifération des lymphocytes T stimulés par les mitogènes. (D^rJ. L. Touraine, clinique néphrologique, P^r Traeger)(124)

La prolifération in vitro des lymphocytes T périphériques normaux, et leur transformation lymphoblastique, peuvent être induites par divers agents mitogènes.

On emploie la phytohémagglutinine (PHA), la concanavaline A (Con A) et le pokeweed mitogene (PWM) (118). Ces agents activent des sous-populations lymphocytaires différentes.

Une réponse proliférative peut aussi être obtenue par mise en culture de lymphocytes normaux avec des antigènes variés. Cette étude n'a pas été pratiquée chez Christophe.

Enfin, la prolifération peut être induite par une stimulation allogénique (cultures mixtes de lymphocytes); Christophe a été testé en culture mixte lymphocytaire vis à vis de ses parents, de sa soeur et d'un donneur non apparenté.

La réponse proliférative est jugée après culture en comparaison avec un témoin. Après isolement par centrifugation sur gradient de ficoll isopaque, les lymphocytes sont comptés et répartis dans des puits différents: un puit témoin, plusieurs contenant un mitogène.

La culture en présence de PHA est pratiquée pendant 72 heures. De la thymidine tritiée (³HT) est introduite dans le milieu à la 48ème heure. La culture en présence de Con A est pratiquée pendant 5 jours et la ³HT introduite à la 72ème heure. La radioactivité incorporée dans les cellules, mesurée par un compteur à scintillations est fonction de la quantité de ³HT incorporée dans l'ADN.

On estime ainsi le degré de synthèse d'ADN dans la population cultivée. Celui-ci est en relation avec le nombre et la valeur fonctionnelle de la sous-population lymphocytaire T stimulée par le mitogène. Les résultats sont exprimés en coups par minute (cpm), et après correction, en désintégration par minute (dpm). Un index de stimulation peut être calculé par comparaison avec le tube témoin sans mitogène.

Cette technique apprécie la valeur fonctionnelle de certains lymphocytes T mais n'en permet pas la numération.

γ-Evaluation de l'activité de l'ADA

.....
L'adénosine déaminase ou adénosine amino hydrolase, catalyse la

déamination de l'adénosine en inosine. Elle existe dans tous les tissus et peut être dosée en particulier dans les érythrocytes, les leucocytes, les lymphocytes et les fibroblastes.

Le dosage de l'ADA

La mesure de l'activité enzymatique est pratiquée chez Christophe selon deux méthodes:une méthode radioisotopique dans le laboratoire de biochimie médicale de l'hôpital Necker enfants malades, D^rHamette, P^rCartier, Paris;une méthode spectrophotométrique dans le laboratoire d'enzymologie de l'hôpital Debrousse, M. O. Rolland, P^rCotte, Lyon, à partir du 28 Novembre 1974.

- La méthode radioisotopique a été employée pour le dosage de l'ADA érythrocytaire, leucocytaire et lymphocytaire.

Elle est fondée sur la mesure de la ^{14}C inosine formée à partir d'adénosine marquée au ^{14}C . La séparation de l'inosine et de l'adénosine marquées est obtenue par chromatographie. Il s'agit d'une méthode très sensible qui permet un dosage quantitatif.

La technique employée ici est dérivée de celle décrite par M.S Coleman (17) pour le dosage de l'ADA dans les cellules du sang périphérique. Dans des échantillons de sang hépariné, les lymphocytes sont isolés des leucocytes et érythrocytes, sur gradient de ficoll isopaque. Les fractions obtenues sont homogénéisées et centrifugées. Le surnageant est utilisé pour le dosage. De la ^{14}C adénosine est introduite dans le milieu. Après incubation, une chromatographie sur papier est effectuée. Un spot d'inosine non marqué est utilisé comme témoin. Après migration, la papier est séché, la tâche d'inosine découpée, et sa radioactivité mesurée au compteur à scintillations. Une unité d'activité enzymatique est égale à une nanomole de ^{14}C inosine produite par minute. L'activité est exprimée en unité par gramme de protéine et par unité de temps.

- La méthode spectrophotométrique est dérivée de celle décrite par Hopkinson (63).

L'activité de l'ADA érythrocytaire est mesurée sur un hémolysat de globules rouges préparé au 1/2 avec de l'eau distillée, et soniqué deux fois 10 secondes. Le dosage de l'hémoglobine est pratiqué sur cet hémolysat par la méthode à la cyanméthémoglobine.

Le principe du dosage consiste à suivre l'apparition dans le milieu réactionnel de l'acide urique. L'adénosine est désaminé en inosine par l'ADA. L'inosine est convertie par la nucléoside phosphorylase (NP) présente dans l'hémolysat, en hypoxanthine. La xanthine (XO) oxydase apportée au milieu, transforme l'hypoxanthine en xanthine puis en acide urique qui absorbe à 293 nm.

adénosine----→ inosine----→ hypoxanthine----→ xanthine----→ acide urique
ADA NP XO XO

L'activité de l'ADA est mesurée dans un volume de 1 ml de tampon phosphate de sodium, $pK = 2,25$, $0,05\text{ M}$, contenant $0,25\text{ mM}$ /1 d'adénosine et $0,04\text{ U}$ de xanthine oxydase (Boeringher). La réaction démarre par l'addition de $10\mu\text{l}$ d'hémolysat ; on mesure l'augmentation de l'absorbance à 30°C , pendant 10mn , à 293nm sur un spectrophotomètre Gilford 2 400. Un blanc sans adénosine est fait en parallèle.

Une unité d'ADA est définie comme étant le nombre de micromoles d'adénosine dégradée en une heure à 30°C pour un gramme d'hémoglobine.

La méthode précédente est appliquée pour le dosage de l'ADA fibroblastique. Les cellules sont alors lavées, mises en suspension dans du sérum physiologique, et soniquées. L'activité est mesurée par mg de protéine de l'extrait enzymatique.

Détermination du phénotype de l'ADA

L'électrophorèse permet la séparation des isozymes de l'ADA, et à ce titre la détermination du phénotype enzymatique ; il s'agit d'une méthode d'étude qualitative et semi-quantitative de l'ADA.

Une électrophorèse sur acétate de cellulose (cellogel) (108) sur les lysats érythrocytaires en tampon Tris-HCl $0,1\text{ M}$, $pH = 8$ selon la méthode décrite par Le Gall (73) (laboratoire d'enzymologie, hôpital Debrousse, P^r Cotte) est pratiquée. La migration se fait en tampon phosphate $0,14\text{ M}$, $pH = 6,25$, dilué au 1/8ème. $1,5\mu\text{l}$ d'hémolysat est déposé sur le cellogel au pôle cathodique. La durée de migration est de une heure 15.

Le réactif de révélation est celui décrit par Spencer et coll. (112). Il apporte de l'adénosine ($10\mu\text{g}/\text{ml}$, 1 ml), de la xanthine oxydase ($10\text{mg}/\text{ml}$, $10\mu\text{l}$), de la nucléoside phosphorylase ($1\text{mg}/\text{ml}$, $10\mu\text{l}$). Il contient en outre 1 ml de MTT sel de tétrazolium ($2\text{mg}/\text{ml}$) qui est réduit en formazan bleu, insoluble, durant la réaction d'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine, en présence de phénazine méthosulfate (PMS) ($2\text{mg}/\text{ml}$, 2ml) apportée par le milieu.

ADA	NP	XO	
adénosine----	inosine----	hypoxanthine----	xanthine
		MTT	Formazan
		PMS	

La face adsorbante de la feuille de cellogel essorée, est mise en contact avec le réactif. Après une incubation de 30mn à 37° dans l'obscurité, elle peut être conservée dans une solution à 10% de formol. Les sites d'activité enzymatique de l'ADA du lysat sont rendus visibles sur la feuille de migration par la précipitation du formazan bleu à leurs niveaux.

b- Les résultats

α - Etude de l'immunité humorale et des lymphocytes B

-Taux des immunoglobulines sériques

Les immunoglobulines sériques sont basses: Les Ig G à la limite inférieure de la normale, les Ig M et les Ig A très diminuées. Les résultats du dosage au 4ème mois sont exprimés dans le tableau V.

Le sérum du malade inhibe un réactif anti-Ig G jusqu'à la dilution de 1/32. Un sérum témoin inhibe le même réactif jusqu'à la dilution 1/128. (D^r Dupraz, CTS, Lyon)

-Taux des immunoglobulines salivaires

Les Ig G et les Ig A salivaires sont basses. Les résultats sont exprimés dans le tableau V

-Electrophorèse des proteines

Elle montre une très nette diminution des gammaglobulines :5% (Normale = 17 $\pm$ 3%)

-Immunoélectrophorèse des immunoglobulines sériques

Le tracé à la 14ème et à la 16 ème semaine est très pauvre en immunoglobulines.

-Etude fonctionnelle des lymphocytes B

La synthèse des anticorps est nulle :

° titre des allo-anticorps anti-érythrocytaires: Christophe est de groupe sanguin A; le titre des agglutinines anti A₁, anti O, anti B, est nul à l'âge de trois mois.

° titre des anticorps développés vis à vis d'antigènes bactériens: La recherche des anticorps développés contre escherichia coli, proteus, et pyocyaniques O₁ à O₁₃ est négative. Les anticorps anti-tétanique et anti-diphtérique sont inférieurs à 0,02 UI antitoxiques par ml.

° il n'existe pas d'anticorps cytotoxique (étude sur 24 suspensions lymphocytaires différentes) (D^r Bétuel, CTS, Beynost)

-Pourcentage des lymphocytes B dans le sang périphérique.

La recherche des lymphocytes porteurs d'immunoglobulines de surface effectuée avec un anti-sérum polyvalent, montre un pourcentage très faible : 2% (Normale = 10 à 32%)

-Etude des plasmocytes et des cellules lymphoïdes médullaires.

° Les éléments lymphoïdes, d'aspect immature représente 8% des éléments du médullogramme à l'âge de 4 mois. On ne compte aucun plasmocyte sur 1 000 éléments nucléés. (D^r Manel, laboratoire d'hématologie, hôpital Debrousse, P^r Germain) (tableau VIII bis) page 77

T A B L E A U V

Taux des immunoglobulines sériques

Date	23 9 1974	30 9 1974	
Age semaines	16	17	valeurs normales 3 mois
Ig G	170	135	190 - 860 mg/100ml
Ig M	35	8	25 - 120 "
Ig A	3,1	1,5	10 - 96 "
Ig D	traces	0	traces "
Ig E	inf. 75	inf. 75	70 - 140 UI/ml

Taux des immunoglobulines salivaires

Date	9 9 1974		
Age semaines	14	Valeurs normales 3 mois	immunoélectro- phorèse
Ig G	inf. 2	9-19 mg/100 ml	pauvre
Ig M	○	○	○
Ig A	○	3,8-27 "	○

° La recherche en immunofluorescence des cellules lymphoïdes médullaires montre de très rares cellules avec les immuns sérums anti chaînes légères kappa, lambda, et anti chaînes lourdes alpha, delta, gamma et mu (D^r Gentilhomme, Laboratoire central d'hématologie, Hôpital E. Herriot, P^r Germain)

-Etude des cellules lymphoïdes intestinales

Cette étude est effectuée sur un matériel de biosie jejunaie, à l'âge de 104 jours. Elle montre d'exceptionnelles cellules fixant les immuns sérums anti A, anti G et anti M. (D^r Bouvier, laboratoire d'anatomopathologie, Hôpital Debrousse, D^r Gilly)

β-Etude de l'immunité cellulaire et des lymphocytes T

.....

-Hémogramme

Les résultats fournis par l'hémogramme sont réunis dans le tableau VI. On note :

- ° une lymphopénie périphérique évidente au cours du 4^{ème} mois, avec un nombre total de lymphocytes souvent inférieur à 100L/mm³ et maximum à 507L/mm³. Elle porte aussi bien sur les petits lymphocytes que sur les grands lymphocytes. (Tableau VI, courbe 1)
- ° la constitution progressive d'une anémie hypochrome, passant de 4,2 millions d'hématies par mm³ et 11,2g d'hémoglobine par 100ml au 97^{ème} jour, à 3,1 millions d'hématies par mm³ et 9,7 g Hb/100 ml au 122^{ème} jour. (Tableau VI)
- ° L'éosinophilie apparue au cours des 3 premiers mois, régresse au 4^{ème} mois et passe de 1 295 à 164 Eo/mm³. (Tableau VI)

-Médullogramme

Les éléments lymphoïdes médullaires restent bas, inférieurs à 8% des éléments du médullogramme (Tableau VIII bis). Les lignées érythroblastiques et granuleuses médullaires sont normales.

-Tests cutanés d'hypersensibilité retardée

(D^r Carron, Hôpital Debrousse)

L'IDR à la candidine est négative. La sensibilisation par le DNFB n'est pas obtenue (lecture au 118^{ème} jour).

-Evaluation du pourcentage des lymphocytes T

Le pourcentage des lymphocytes T formant des rosettes E avec des globules rouges de mouton est pratiquement nul: 0,5 à 1 % au 94^{ème} jour. (Normale = 40 à 75 %) Le pourcentage de lymphocytes à phénotype HTLA +, étudié par lymphocytotoxicité, est inférieur à 1% (Normale = 49 à 78%)

-Prolifération des lymphocytes en culture

- ° une culture de lymphocytes après incorporation de ³HT donne le résultat suivant au 107^{ème} jour (coups par minute pour 10⁶ lymphocytes):

Numération formule sanguine au cours du

quatrième mois
Hôpital Debrousse, avant greffe

Date 1974	Age jours	G. R. millions/ mm ³	Hb g/100ml	G. B. N/mm ³	Polynucléaires N/mm ³		lymphocytes N/mm ³		Total
					Neutro.	Eosino.	Petits L.	Grands L.	
7-9	97	4, 2	11, 2	3 500	1 995	1 295	70	0	70
9-9	99	3, 94	11, 3	3 200	2 016	800	64	256	320
11-9	101	3, 4	10, 4	2 700	2 079	270	27	135	162
13-9	103	3, 67	10, 5	3 500	2 520	560	105	105	210
16-9	106	3, 5	10, 5	3 000	1 950	930	30	60	90
18-9	108	3, 3	9, 2	3 900	2 145	1 092	351	156	507
20-9	110	3, 68	10	3 700	2 442	1 110	74	0	74
23-9	113	3, 26	9, 3	4 500	4 050	360	45	45	90
25-9	115	3, 13	10, 3	2 000	1 580	300	60	40	100
27-9	117	3, 4	9, 1	2 600	1 768	560	56	130	186
2-10	122	3, 1	9, 7	2 100	1 512	168	0	42	42
7-10	127	3, 36	8, 7	4 100	2 747	164	0	287	287
8-10	128	: GREFFE MEDULLAIRE							

sans mitogène: 619cpm/10⁶L
 avec PHA : 488cpm/10⁶L
 Index de stimulation nul.

° Les cultures mixtes lymphocytaires montrent que les lymphocytes de Christophe ne sont pas stimulables et sont peu stimulants vis à vis des lymphocytes témoin. Au 107ème jour, l'étude de la stimulation des lymphocytes de Christophe par les cellules d'un témoin non apparenté, objective l'absence totale de réponse à une stimulation allogénique.

Au 106ème jour de vie, les résultats sont exprimés dans le tableau ci-dessous:

Légende:

X = Christophe	S = Katia (soeur)
P = père	M = mère
D = donneur sans relation génétique	
Xm , Sm = cultures bloquées par la mitomycine	

Cultures témoins

200 X = 2 476 dpm

200 S = 1 780 dpm

200 M = 2 345 dpm

200 P = 1 855 dpm

Cultures mixtes

En stimulation bilatérale

200 X + 200 S = 3 905 dpm

200 X + 200 P = 9 470 dpm

200 X + 200 D = 12 163 dpm

200 S + 200 D = 55 225 dpm

200 M + 200 P = 25 661 dpm

En stimulation unilatérale

400 Xm + 200 S = 569 dpm

400 Xm + 200 D = 4 891 dpm

400 Sm + 200 D = 46 233 dpm

L'interprétation de ces résultats permet de tirer les conclusions suivantes:

° Stimulation bilatérale

On peut distinguer trois niveaux de stimulation

. Les cultures mixtes de cellules S+D et P+M où les cellules de Christophe n'interviennent pas, montrent des réponses stimulatives normales.

. Les cultures mixtes de cellules X+D et X+P montrent une stimulation diminuée. Les lymphocytes de Christophe ne sont pas stimulables: 400 Dm + 200 X effectué au 107ème jour, montre une réponse proliférative nulle.

. La culture mixte de cellules X+S donne une réponse stimulative encore plus faible.

° Stimulation unilatérale

Les lymphocytes bloqués sont utilisés comme mitogènes pour les lymphocytes non bloqués. La réponse proliférative ne provient que de la souche non bloquée. La culture mixte Xm+S montre une stimulation nulle. Les lymphocytes de Katia ne sont pas stimulables par les lymphocytes de Christophe. Katia est choisie comme donneur.

Sm provoque une prolifération normale des lymphocytes de D. Xm est peu stimulant pour D.

En somme:

Les lymphocytes de Christophe ne sont pas stimulables par les cellules allogéniques.

Les lymphocytes de Christophe et de Katia ne présentent pas de prolifération en culture mixte. Il existe entre les deux enfants une identité LD tandis qu'une réponse faible mais significative existe dans toutes les autres combinaisons.

Les lymphocytes de Christophe sont peu mitogènes vis à vis des autres cultures cellulaires

Dans les prélèvements médullaires, le pourcentage des cellules médullaires capables d'acquérir le phénotype HTLA + après incubation avec des facteurs thymiques (tests de différenciation in vitro) est très faible:

Dans la couche 2 du gradient de BSA, elle est inférieure à 1%

Dans la couche 3 du gradient de BSA, elle est inférieure à 1%

(D^r J. L. Touraine; Clinique Néphrologique, Pav. P., Hôpital E. Herriot, P^r Traeger)

γ-Détermination de l'activité de l'ADA

.....

Le dosage de l'ADA érythrocytaire à la 14ème semaine, est effectué par la méthode radioisotopique.

Christophe présente un déficit complet, ADA = 3,90 nM/mn/ml GR.

(Normale = 638 ± 97)

Ses parents et sa soeur Katia, présentent une activité de l'ADA très diminuée par rapport aux valeurs normales:

Père = 194 nM/mn/ml GR Normale = 494

Mère = 291 " "

Katia = 241 " Normale = 638

§ Etude de la lignée granuleuse et du système du complément

.....

L'activité fonctionnelle des polynucléaires est normale, elle est appréciée sur:

° le pourcentage élevé de polynucléaires peroxydase +, sur le pourcentage de polynucléaires NBT +, et sur l'activité phagocytaire normale sur lame.

Le système du complément est étudié par:

° le dosage du complément total (méthode de Kabat-Meyer) (Institut Pasteur, Service d'immunologie, P^r Carraz): il est à la limite inférieure de la normale avec 24,25 U 50% (Normale = 50U 50% + 15)

° le dosage de la fraction C'₃ à 74 mg /100ml (Normale = 80mg/100ml)

° le dosage de la fraction C'₄ à 22,8 mg/100ml (N = 30mg/100ml)

3° - Etude radiologique

Les signes radiologiques décrits par différents auteurs (6, 78, 79, 84, 132), sont recherchés chez Christophe.

L'absence d'image thymique individualisable est confirmée.

Au niveau des os:

-Aucune anomalie n'est notée au niveau du bassin.

-Les métaphyses des os longs paraissent normales, on ne note pas de bande claire large.

-On ne retient pas d'anomalie costale: les articulations costo-vertébrales sont normales. L'aspect élargi de l'extrémité de l'arc antérieur des côtes, qui a fait évoquer un rachitisme au 2ème mois, ne s'accompagne pas de concavité antérieure; cet aspect est trop banal pour être retenu en comparaison des images décrites par les auteurs précédents (120, 68) (P^r Béthenod)

-Il existe cependant des anomalies des corps vertébraux à type de platyspondylie. Cet aspect est évident au niveau de la partie supérieure du rachis; rachis cervical, et à moindre degré rachis dorsal. Les vertèbres lombaires sont normales.

L'âge osseux de Christophe est en retard sur l'âge chronologique : au 3ème mois de vie, l'âge osseux évalué au niveau de l'épaule et du coude est inférieur à un mois.

4° - Les autres examens

a - L'impotence du bras gauche notée depuis le mois d'Aout, fait entreprendre un bilan:

- l'examen clinique montre une impotence fonctionnelle du bras gauche, avec hypotonie musculaire portant essentiellement sur le segment proximal; les mouvements de la main sont conservés; l'examen neurologique est par ailleurs normal.
- le fond d'oeil et l'électroencéphalogramme sont normaux.
- l'examen électrique en courant faradique, montre une simple hypoexcitabilité des muscles extenseurs des doigts, du triceps, et du deltoïde, sans signe de dégénérescence. Les réponses en courant galvanique sont vives et bien conservées. (D^r Beraud, Hôpital Debrousse)
- les radiographies du bras gauche, et les radiographies comparatives des deux épaules sont normales jusqu'à la 17ème semaine. Les signes fonctionnels disparaissent peu à peu, et à la 19ème semaine, la mobilité de l'épaule gauche est redevenue normale. C'est alors (19ème semaine) qu'apparaît sur les radiographies une petite réaction périostée à la partie supérieure de la diaphyse humérale, qui permet de rattacher les troubles observés à une fracture sans déplacement indécélable sur les clichés antérieurs.

b - Une biopsie intestinale à la sonde de Watson, est effectuée au 101ème jour, sur le versant duodénal de l'angle duodéno-jéjunal. (D^r M. T. Requien, Hôpital Debrousse)

L'examen microscopique du matériel de biopsie montre une muqueuse à villosités courtes, revêtues d'un épithélium haut et clair, mais totalement indifférencié dans les zones périphériques des villosités. Le chorion sous-jacent est lâche, et dépourvu d'infiltration inflammatoire. L'aspect est celui d'une atrophie sub-totale. (D^r Gilly, laboratoire d'anatomopathologie, Hôpital Debrousse, n° de la coupe: DG 1 085)
Le dosage des disaccharidases (invertase, tréhalase, lactase, cellobiase) intestinales est normal. (laboratoire d'enzymologie, P^r Cotte)

c - Le caryotype de Christophe est normal, 46 XY.
On ne note pas d'anomalie des dermatoglyphes palmaires.

d - L'examen microscopique des cheveux de Christophe montre des anomalies certaines, consistant en des renflements de la tige pileaire au niveau de la base, avec coudure exagérée, et même une véritable cassure. Le fût capillaire est normal dans sa structure et sa coloration. Cet aspect fait penser à celui décrit par Pinkus en 1910 sous le nom de cheveu en "baïllonnette". (D^r Vittori, Hôtel-Dieu)

A l'âge de 18 semaines, le diagnostic de DICS avec déficit en adénosine déaminase est établi. L'indication thérapeutique de greffe médullaire est posée.

- LA PERIODE DES GREFFES -

Elle s'étend de la première greffe médullaire, pratiquée le 8 Octobre 1974, à la 18ème semaine de vie, à la seconde greffe médullaire, le 15 Janvier 1975. Elle comprend également les suites immédiates de la seconde greffe. A partir de la première greffe, l'évolution est comptée en jours, le 8 Octobre 1974 (127ème jour de vie) étant le jour 0.

I - LE DONNEUR

La soeur de Christophe, Katia, âgée de 4 ans, est pressentie comme donneur. Avec l'accord des parents, un bilan est entrepris.

Katia est en bonne santé, son poids et sa taille sont normaux. Elle ne présente pas d'antécédent infectieux notable. Elle a reçu différentes vaccinations: à la suite d'une vaccination anti-variolique, elle développe une réaction papuleuse positive. Les autres vaccinations (coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite) n'ont été suivies d'aucun incident. L'examen clinique est normal.

A - Etude de l'immunité humorale

Le dosage des immunoglobulines sériques est normal:

Ig G = 1 050 à 1 180 mg/100ml	N = 540 à 1 440
Ig A = 40 à 65	N = 52 à 200
Ig M = 40 à 48	N = 52 à 210
Ig E = inf. à 75 U/ml (taux normal)	

L'immunoélectrophorèse des immunoglobulines sériques est normale.

Des anticorps antitétaniques sériques sont retrouvés à 0,2 U.I. antitoxique/ml. Le titre des anticorps développés contre le bacille de Bordet-Gengou est de 8. La recherche et le titrage des agglutinines anti gram(-) donne des réponses positives:

-E Coli 10 536	= 1/32
-Proteus	= 1/16

Pyocyannique $O_1 = 1/32$
 $O_2 = 1/16$
 $O_3 = 1/128$
 $O_4 = 1/16$
 $\vdots$
 $\vdots$
 $O_{10} = 1/16$
 $O_{11} = 1/128$
 $O_{12} = 1/32$
 $O_{13} = 1/256$

Le pourcentage des lymphocytes B du sang périphérique est normal: la recherche en immunofluorescence directe des cellules avec concentration élevée d'immunoglobulines de surface montre :

10%	de cellules avec un antiserum polyvalent (N = 10 à 32%)
9,5%	anti-Ig M
5 %	anti-Ig G
2,5%	anti-Ig A

B- Etude de l'immunité cellulaire

La numération formule est normale avec 5 800 leucocytes/mm³ dont 1 450 petits lymphocytes et 1 820 grands lymphocytes / mm³.

Les éléments lymphoïdes représentent 25% des éléments du médullogramme, se répartissant en 15% de P.L., 5% de G.L., et 3% de cellules souches hyperbasophiles. Sur 1 000 éléments, on compte 3 lymphoplasmocytes.

Les tests d'hypersensibilité retardée sont positifs avec les antigènes suivants: candidine, vaccine tuée, colibacille et streptocoque A. On n'observe pas de réaction avec la tuberculine.

Le pourcentage des lymphocytes T dans le sang périphérique est normal: 77% de cellules avec phénotype HTLA + (N = 49 à 78 %) (lymphocytotoxicité avec sérum anticellules T humaines)

: 63% de cellules formant des rosettes E avec des globules rouges de mouton. (N = 40 à 75%)

La réponse des lymphocytes T en culture mixte allogénique est normale. La culture mixte lymphocytaire pratiquée avec des lymphocytes de Christophe, bloqués par la mitomycine, reste sans prolifération.

C- Etude des groupes érythrocytaires et des groupes HL-A

1°-Groupes érythrocytaires

Les groupes érythrocytaires M et Kidd (Jka) sont différents.

Ils seront utilisés comme marqueurs.

Christophe

A Rh +

N

Ss

P₁

kk

CcDEe(R₁R₂)

Fy(a+, b-)

Jk(a-, b+)

Katia

A Rh +

MN

Ss

P₁

kk

CcDEe(R₁R₂)

Fy(a+, b-)

Jk(a+, b+)

2° - Les groupes HL-A

Katia et Christophe possèdent le même groupe HL-A:
HL-A 2 W 10 (identité HL-A)

D-Le dosage de l'ADA érythrocytaire

Katia est hétérozygote pour le déficit avec ADA érythrocytaire =
241 nM/ml GR/mn (N = 638) (Méthode isotopique)
28,7 µM/g Hb /H (N = 60) (Méthode spectrophotométrique)

E- Caryotype

La formule chromosomique de Katia est normale:46 XX
(Institut Pasteur, D^r Laurent)

F- Recherche de l'antigène Australia SH

La recherche de l'antigène associé au virus de l'hépatite et de
l'anticorps correspondant dans le sang reste négative.

II -REALISATION DE LA PREMIERE GREFFE MEDULLAIRE

La greffe est effectuée le 8 Octobre 1974;Christophe est âgé de
18 semaines.

Le prélèvement est pratiqué sur Katia sous anesthésie générale,
en milieu chirurgical, au niveau de la crête iliaque antérieure gauche.
(D^r Chataing, D^r Souillet)

10 ponctions ramènent 16 ml de sang médullaire. Celui-ci est recueilli sur
héparine et placé dans un flacon stérile contenant 10 ml d'un milieu de cul-
ture:medium RPMI 1640 (sels + acides aminés) et 7,5 mg d'héparine (3ml)
pour 10ml de solution. (D^r Betuel, CTS, Bynost)

Des contrôles sont effectués sur les 1^{er}, 3^{ème}, 6^{ème}, et 9^{ème} prélèvements. La suspension de 25 ml contient 30 000 éléments nucléés/mm³, soit un total de $7,5 \cdot 10^8$ cellules. 25 cm³ de sérum glucosé isotonique sont ajoutés à la suspension, et l'ensemble est passé en 45 mn à Christophe, immédiatement après prélèvement, par voie intraveineuse, sur un filtre de perfusion habituel.

L'enfant reçoit donc $15 \cdot 10^7$ cellules/K; la perfusion est bien supportée.

Les suites sont sans problème pour Katia qui sort de l'hôpital 24 heures après le prélèvement.

La culture bactériologique du prélèvement médullaire reste stérile.

III - EVOLUTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE ENTRE LES DEUX GREFFES

A - Evolution clinique

Dans les jours qui suivent la transplantation, des signes d'infection cutanée, et des voies aériennes supérieures apparaissent. Cet épisode infectieux persiste 45 jours, malgré les traitements adaptés. Christophe reste isolé sous flux laminaire.

Une réaction discrète du greffon contre l'hôte, (GVHR) se manifeste à partir du 11^{ème} jour puis s'atténue rapidement.

A compter de la première greffe, (le 127^{ème} jour de vie) l'évolution est donnée en jours, le jour de la greffe étant le jour 0.

1° - Les infections

a - L'infection cutanée

Un intertrigo du pli axillaire gauche apparaît le 3^{ème} jour. Un prélèvement à ce niveau objective la présence d'un candida albicans et d'un staphylocoque épidermidis. (Tableau XIII) Malgré le traitement, (flucytocine, Ancotil^R, 150 mg/K/J et traitement local) la mycose s'étend à la nuque, à l'oreille gauche, et aux plis inguinaux. Elle ne disparaît qu'au 48^{ème} jour.

b - L'infection respiratoire

Une polypnée, sans tirage, accompagnée d'une toux grasse, d'une expectoration mousseuse, et d'une rhinorrhée, apparaît le 5^{ème} jour. A l'examen, on ne note pas de signe pulmonaire, et les radiographies sont normales.

Les prélèvements au niveau du nez et de la gorge montrent

différents germes: pyocyanique, escherichia coli, entérocoque non hémolytique. (Tableau XIII) Une antibiothérapie adaptée (colistine, Colimycine^R, 50 000 U/K/J) est instituée. Cet épisode d'encombrement des voies aériennes supérieures sera trainant. Il persiste plus de 40 jours. Il est peut-être en partie dû à la température élevée régnant sous le flux laminaire.

c- Après la résolution de ces épisodes infectieux, l'état de Christophe est très satisfaisant, et jusqu'à la 2ème greffe médullaire, le 15 Janvier 1975, (99ème jour), aucune nouvelle infection ne se manifeste.

2°- Le retentissement sur l'état général

Vingt jours après la greffe, Christophe accepte tout-à-coup de manger à la cuillère. On arrête l'alimentation par gavage. Il prend rapidement du poids:

Au cours des 3 mois séparant les 2 greffes, (4ème au 7ème mois de vie) son poids passe de 4 500g (-3 DS) à 6 950g (-1, 5 DS).

Dans le même temps, sa taille passe de 57 cm (-2, 5 DS) à 63 cm (-2 DS).

Le développement psychomoteur est satisfaisant, et Christophe est souriant.

3°- La réaction du greffon contre l'hôte

Au 11ème jour après la greffe, une éruption maculaire accompagnée d'une fébricule (37°5) apparaît sur le tronc. Elle s'étend rapidement aux membres inférieurs, puis disparaît en 3 à 4 jours.

Une hépatosplénomégalie transitoire se manifeste simultanément: le 11ème jour, le foie déborde le grill costal de 3 à 4 cm. Il augmente progressivement de volume, et le 18ème jour, il déborde les cotes de 7 à 8 cm; puis, il régresse et se stabilise, à partir du 25ème jour à 2 cm sous les cotes. La rate dépasse le rebord costal de 2 cm, le 11ème jour et de 4 cm le 18ème jour. Elle ne déborde plus que de 2cm le 30ème jour, et n'est plus palpable le 60ème jour.

Des adénopathies sous-maxillaires et cervicales apparaissent le 12ème jour, inguinales le 25ème jour. On ne note pas de diarrhée.

La fébricule (37 à 37°5) persiste jusqu'au 40ème jour. Elle peut sans doute être liée en partie à l'infection respiratoire, et en partie à la sur-chauffe sous le flux laminaire (la température de la pièce est souvent voisine de 28°).

Parallèlement à ces manifestations cliniques de GVH, une éosinophilie apparaît. Après la résolution des 2 épisodes infectieux, et de la GVHR, le 50ème jour, l'état clinique de Christophe est très satisfaisant.

B- Evolution biologique

Elle est estimée en fonction de deux types de signes:

- Les signes biologiques de la réaction de GVH
- Les signes de reconstitution immunologique

Le jour 0 est celui de la première greffe; la deuxième greffe est effectuée au 99^{ème} jour.

1° - Les signes biologiques de GVHR (courbe 2)

a- Eosinophilie

Une éosinophilie était notée durant le premier trimestre de vie. Elle avait régressé au cours du 4^{ème} mois, et une semaine avant greffe, le nombre des éosinophiles était de $168/\text{mm}^3$. Le 8^{ème} jour, il est de $66/\text{mm}^3$.

Au 12^{ème} jour, on observe une brutale ascension du nombre des éosinophiles: $736/\text{mm}^3$ le 13^{ème} jour, $1\ 628$ le 20^{ème} jour, $1\ 700$ le 25^{ème} jour, 609 le 44^{ème} jour. (dans la même période, le nombre de GB est inférieur à $3\ 000$)

Puis à partir du 50^{ème} jour, les éosinophiles évoluent de façon cyclique entre 48 et $130/\text{mm}^3$.

b- Les érythrocytes

Dans la période suivant la greffe, il existe une anémie manifeste. Au 22^{ème} jour, on compte $2,9$ millions d'hématies $/\text{mm}^3$ et $7,1\text{g Hb}/100\text{ml}$.

On ne peut cependant affirmer un lien entre cette anémie et la greffe; en effet, la courbe (courbe 2) du nombre des hématies est descendante, depuis la naissance, et la greffe n'en modifie pas la pente. D'autre part, les tests de Coombs pratiqués dans cette période sont négatifs.

Au contraire, une remontée sensible du nombre des hématies se manifeste à partir du 22^{ème} jour, et, depuis le 52^{ème} jour, le nombre des GR est supérieur à 4 millions $/\text{mm}^3$, et l'Hb à $10\text{g}/100\text{ml}$.

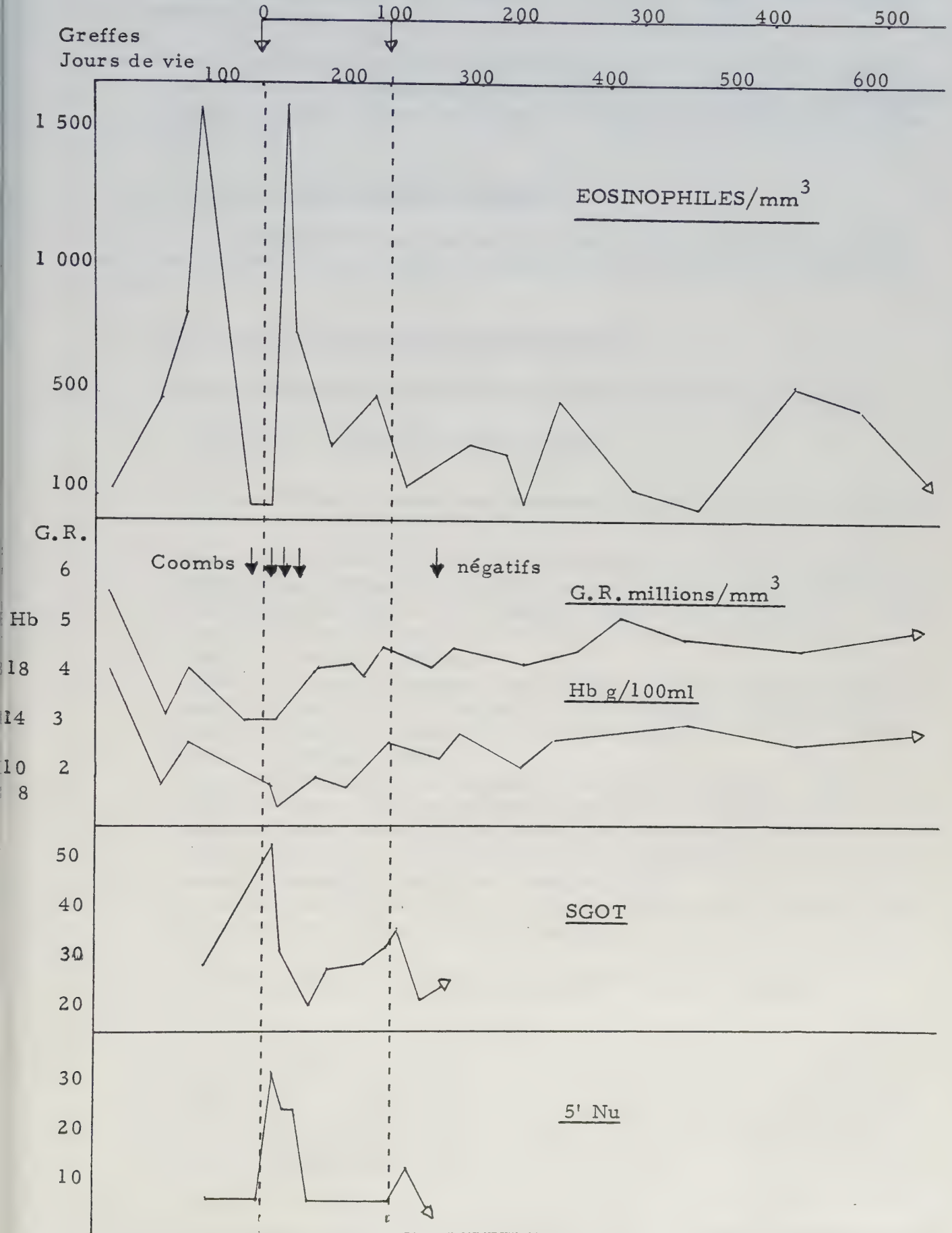
c- Les enzymes sériques

Le dosage des enzymes sériques montre les résultats suivants: (courbe 2)

-les transaminases SGOT sont élevées avant la greffe et n'ont jamais été trouvées normales chez l'enfant. (N = inf. à 19 UI)

Les transaminases SGPT sont normales avant greffe (inf. à 17) et ne s'élèvent pas après greffe.

On ne peut donc lier une élévation des transaminases à la GVHR.

COURBE 2Etude des réactions biologiques de G.V.H.

Le chiffre maximum des SGOT observé chez Christophe est de 49 UI au 8ème jour après greffe. Mais à la veille de la greffe, elles étaient élevées à 44UI.

-Les 5' nucléotidases (5'Nu) sont normales (de 3 à 14 U avant greffe). Elles subissent une élévation brutale (31,4 U) au 7ème jour. Elles restent élevées jusqu'au 40ème jour, puis reviennent à des valeurs normales (inf. à 8 U).

d- Les anticorps lymphocytotoxiques

La recherche d'anticorps cytotoxiques dans le sérum du malade, sur 12 préparations lymphocytaires différentes, est négative. (D^r Betuel, CTS, Beynost)

2° - Les signes de reconstitution immunologique

a- Les immunoglobulines sériques : aspect quantitatif et qualitatif

α-Taux des immunoglobulines sériques

Les résultats obtenus sont exposés dans le tableau VII et la courbe 3.

-Les Ig G s'élèvent à partir du 27ème jour (4-11-1974). Jusque là inférieures à 200mg/100ml, elles passent à 330, puis 880mg au 36ème jour. Elles sont dosées à 1 600mg au 50ème jour, 2 000mg au 78ème jour, et 1 750mg à la veille de la 2ème greffe. (N = 190 à 860mg/100ml jusqu'au 7ème mois de vie)

-Les Ig M, basses au 4ème mois, s'élèvent après greffe parallèlement aux Ig G à partir du 28ème jour. Dosées à 200mg/100ml au 64ème jour, elles diminuent ensuite et se stabilisent entre 34 et 84/100ml. (N = 36 à 104mg/100ml)

-Les Ig A, indosables au moment de la greffe et jusqu'au 23ème jour, elles s'élèvent et se normalisent à partir du 56ème jour. Elles sont dosées à 55mg avant la 2ème greffe (N = 36-165mg/100ml)

-Les Ig E, inférieures à la normale avant greffe (N = 70 à 140 U/ml), restent basses dans la période des greffes.

-Les Ig D ne sont trouvées, sur tous les dosages, qu'à l'état de traces avant et après greffe, jusqu'à ce jour .

β-Tracés électrophorétiques et immunoélectrophorétiques

-A l'électrophorèse, les gammaglobulines sériques restent basses jusqu'au 29ème jour. (inférieures à 8%) (Laboratoire de Biochimie médicale, P^r Creyssel). Au 30ème jour, une augmentation apparaît (13%), puis progressivement, le pourcentage des gammaglobulines s'élèvent jusqu'à 22% au 73ème jour. Mais le tracé révèle la présence d'un pic monoclonal.

69
TABLEAU VII

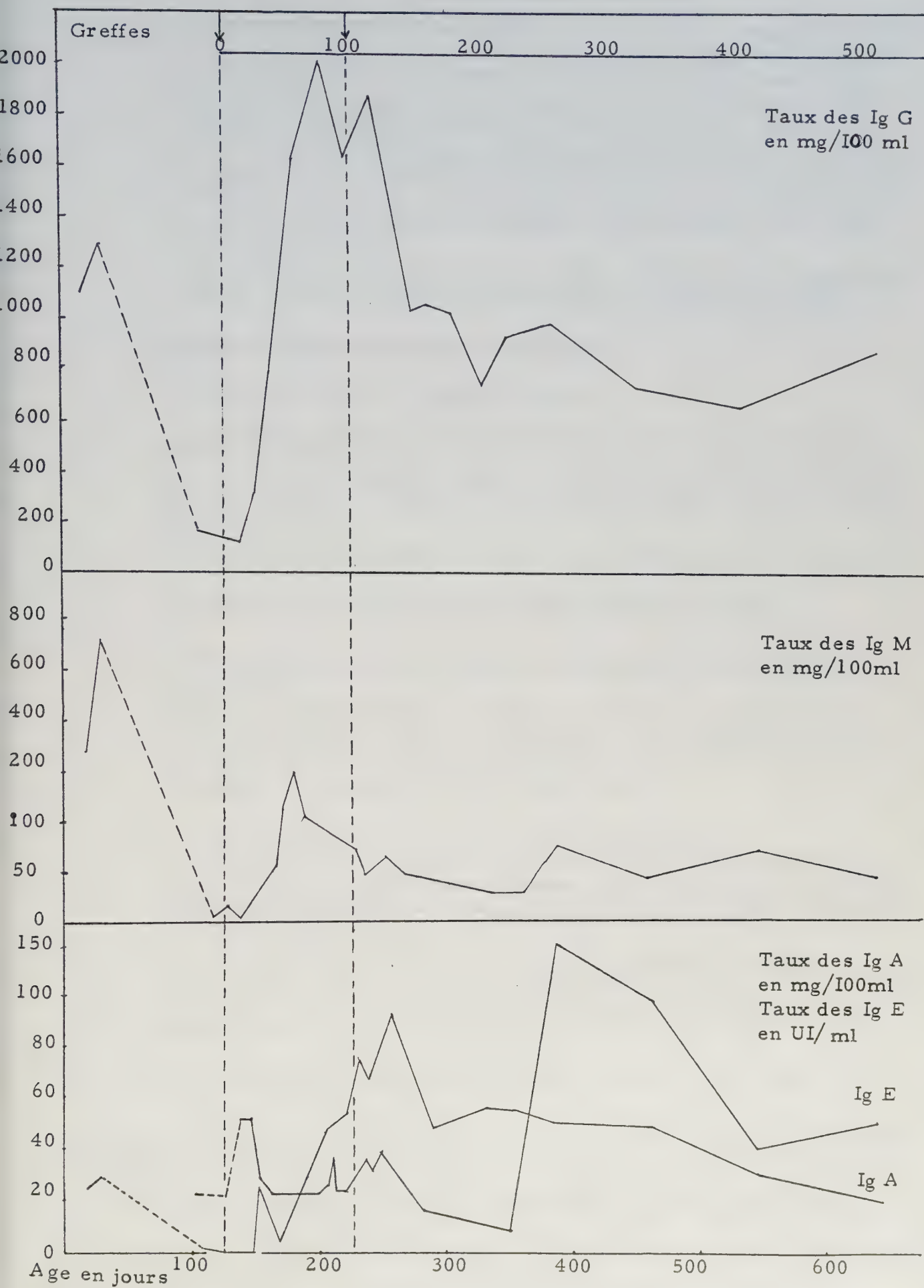
Taux des immunoglobulines sériques
après greffe

Date jours	Age mois	Ig G mg/100ml	Ig M mg/100ml	Ig A mg/100ml	IgE U. I/ml
<u>1ère greffe</u>					
1	4	135	16	0	inf. 75
8		175	7, 8	0	55
14		115	16	0	57
23		165	16	0	31
28	5	330	31	28, 5	inf. 25
32		800	51	9, 8	inf. 25
39		1100	51	6, 5	25
50		1600	60	7, 8	25
56	6	1700	130	17	25
64		1600	200	40	25
74		1750	130	47	30
78		2000	115	48	40
92		1600	94	78	inf. 25
97	7	1750	84	55	
<u>2ème greffe</u>					
105		1850	50	77	33
112		1750	50	71	38
119		1500	72	76	35
126	8	1650	52	62	40
133		1300	58	94	38
140		1000	43	60	22
147		1000	50	73	18
159	9	1050	34	49	
173	10	1000	48	55	
206	11	720	41	59	
232	12	900	41	59	10
260	13	940	80	50	150
334	15	720	47	51	96
420	18	650	70	32	41
516	22	800	34	19, 5	50

Valeurs normales:

Jusqu'à 6 mois	190-860	25-120	10-96	70-140
Après 6 mois	350-1180	36-104	36-165	70-140

COURBE 3
Evolution des immunoglobulines sériques



-L'immunoélectrophorèse montre (laboratoire de Biochimie médicale, P^r Creyssel) un tracé pauvre, avec une nette diminution des Ig jusqu'au 30ème jour. A cette date, un constituant monoclonal de type gamma G kappa apparait, sur un fond d'hypogammaglobulinémie. Les taux d'inhibition obtenus avec un sérum anti Ig G d'une part, et anti "non a" d'autre part, confirment l'appartenance de la protéine au groupe Ig G. Cependant un faible titre inhibiteur est obtenu avec le sérum anti Gm (4). Il devrait donc s'agir d'une Ig G, Gm(4)non a, ce qui pose le problème de l'intégrité de la molécule. (D^r L. Rivat, CTS, Bois Guillaume)

Des traces d'Ig M apparaissent au 64ème jour; les Ig M augmentent ensuite progressivement, les séromucoides et β_1A restent bas.

b- Synthèse d'anticorps: aspect fonctionnel

α -Apparition des allo-hémagglutinines

Le groupe sanguin de Christophe est A Rh +. Au 49ème jour, le dosage des hémagglutinines anti A et anti B est négatif. Le même jour, le sérum du malade inhibe un réactif anti Ig G jusqu'à la dilution de 1/16, tandis qu'un sérum témoin inhibe le même réactif jusqu'à la dilution de 1/64.

Au 78ème jour, des anticorps anti B sont présents au faible taux de 1/4.

β -Anticorps développés après contact bactérien ou viral.

-Sérologie des anticorps anticoquelucheux (immunofluorescence indirecte)

Une augmentation rapide du taux de ces anticorps est observée: inférieurs à 8 au 14ème jour, ils passent à 16 au 28ème jour et 64 au 35ème jour. Puis ils disparaissent; et à partir du 49ème jour leur taux est inférieur à 8 sur 6 prélèvements.

-Agglutinines anti germes gram - (Institut Pasteur)

La recherche et le titrage des agglutinines sont effectués pour les germes suivants: colibacilles, proteus, pyocyaniques O₁ à O₁₃. Les titres des anticorps vis à vis de ces germes sont inférieurs à 1/8 au 4ème mois.

8 jours avant greffe, des agglutinines sont isolées et titrées : colibacille: 1/32, proteus: 1/16, pyocyanique O₁, O₅, O₈: 1/10, O₁₀: 1/64. Au 71ème jour après greffe, les anticorps ont nettement augmenté: pyocyanique O₂: 1/512, O₅: 1/256, O₁₁: 1/128, O₁₃: 1/512.

c- Leucocytes et lymphocytes circulants (Tableau VIII, courbe 4)

Au cours du mois précédent la greffe, une leucopénie s'est installée. Sur 13₃ prélèvements, le nombre des leucocytes est 7 fois inférieur à 3 000/mm³, il n'est que 3 fois supérieur à 3 500/mm³.

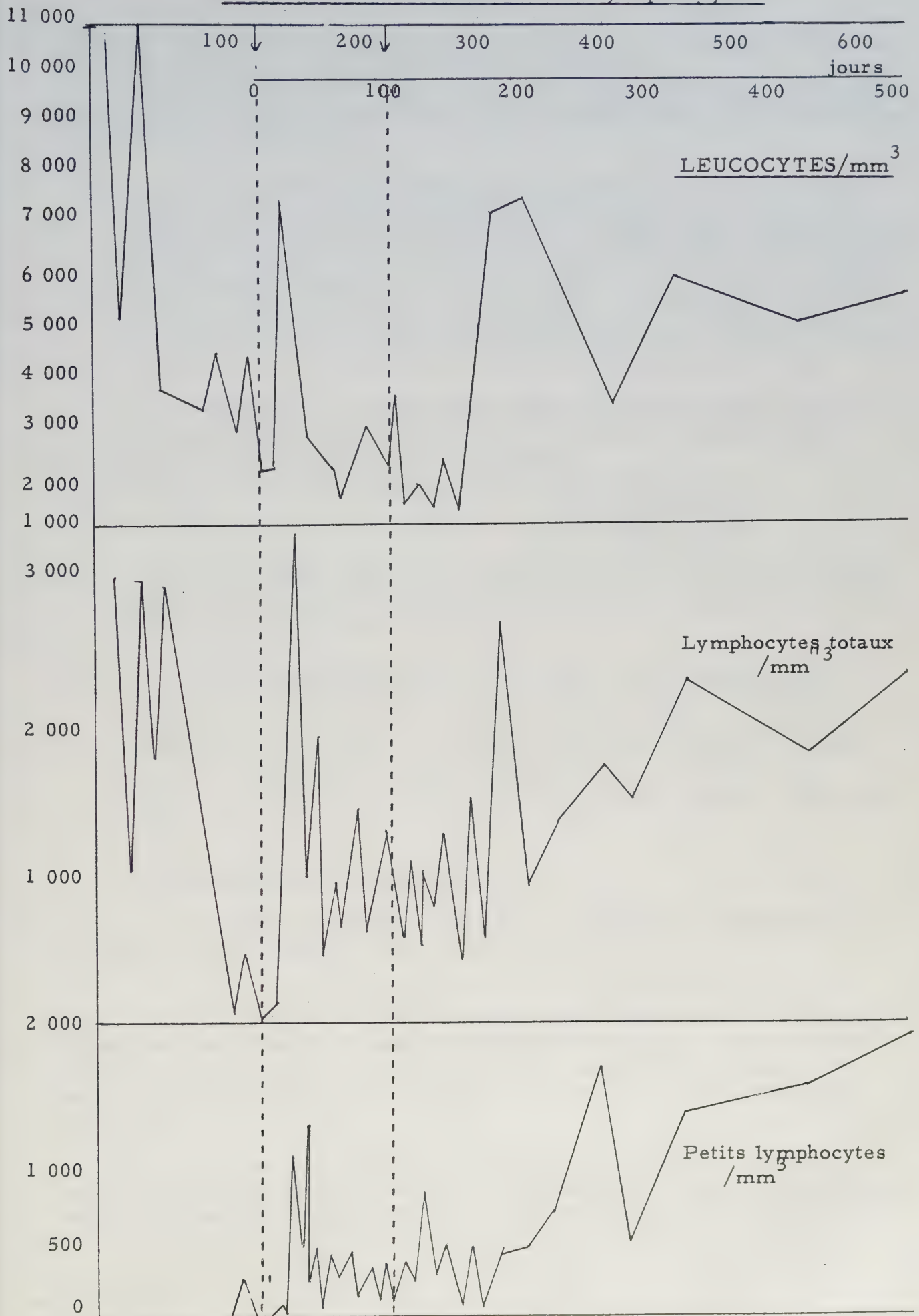
La lymphopénie périphérique est très importante, et durant les 45 jours

TABLEAU VIII

Evolution des globules blancs et des
lymphocytes après greffe

Age en jours après la première greffe	G. B. /mm ³	Petits lympho. /mm ³	Lymphocytes totaux/mm ³
Numérations antérieures	inf. 3 000	inf. 500	inf. 1 500
164	3 200	522	1 450
184	7 300	438	2 700
206	7 800	468	936
232	6 400	784	1 344
260	4 000	1760	1 760
288	3 500	528	1 578
334	6 200	1330	1 430
420	5 200	1560	1 820
516	5 800	1914	2 396

COURBE 4
Evolution du nombre des lymphocytes



précédant la greffe, le nombre total des lymphocytes est inférieur à $500/\text{mm}^3$. Sur 14 prélèvements, il est 6 fois inférieur à $100/\text{mm}^3$.

La lymphopénie porte aussi bien sur les petits lymphocytes que sur les grands lymphocytes. Les petits lymphocytes, sur 12 prélèvements, sont 3 fois absents, 7 fois inférieurs à 100/mm³.

Au cours des 3 mois séparant les 2 greffes:

- Les leucocytes périphériques augmentent rapidement le 10ème jour. L'élévation se poursuit rapidement jusqu'au 20ème jour ($7\,400\text{GB}/\text{mm}^3$), puis leur nombre diminue et tombe à $3\,000/\text{mm}^3$ au 31ème jour. Après cette élévation transitoire, à partir du 30ème jour et jusqu'à la seconde greffe, on observe à nouveau une leucopénie. Sur 32 numérations, les GB restent stables, et leur nombre est compris entre $2\,000$ et $3\,000/\text{mm}^3$. Il est une seule fois supérieur à $3\,000$, et 4 fois inférieur à $2\,000$.

-Les lymphocytes suivent une évolution parallèle:après une élévation brutale et transitoire entre le 10 et le 20ème jour, le nombre total des lymphocytes décroît progressivement;

Nombre total des lymphocytes /mm³ = 168 le 8ème jour;
658 le 10ème jour
3 120 le 20ème jour
1 980 le 33ème jour

A partir du 40ème jour, il se stabilise entre 500 et 1 500/mm³. Sur 26 prélèvements, 1 est inférieur à 500, 18 sont compris entre 500 et 1 000, et 7 entre 1 000 et 1 500.

-Les petits lymphocytes, absents à la date de la greffe, augmentent au 10ème jour ($470/\text{mm}^3$). Leur nombre atteint 1 105 au 17ème jour, et 1 300/ mm^3 au 27ème jour. Puis, après une décroissance rapide, il se stabilise entre 100 et 460/ mm^3 à partir du 38ème jour; sur 26 prélèvements, la numération des petits lymphocytes par mm^3 est : 2 fois inférieure à 100, 17 fois entre 100 et 300, et 7 fois comprise entre 300 et 460.

d-Compte des lymphocytes T et B

Les pourcentages des cellules T et B parmi les lymphocytes périphériques sont exprimés dans le tableau IX.

Avant greffe, les cellules T et B sont absentes. Une semaine après greffe, les cellules T HTLA + et rosettes E apparaissent (13%). Au 21ème jour, leur nombre et leur pourcentage sont normaux. Puis, à partir du 28ème jour, leur pourcentage reste normal, (supérieur à 50%) mais en raison de la lymphopénie absolue, leur nombre est à la limite inférieure de la normale.

Le pourcentage des lymphocytes B avec immunoglobulines de surface reste faible jusqu'au 21ème jour. Au 28ème jour, les différents types de lymphocytes B avec Ig de surface sont normalement représentés, alors

TABLEAU IX
Pourcentage des lymphocytes B et T
dans le sang périphérique

Date	jours après première greffe	Pourcentage lympho T		Pourcentage des lymphocytes B				
		HTLA + N=49 à 78%	Rosettes E N= 40 à 75 %	sérum polyvalent N=10 à 32%	sérum anti Ig M	sérum anti Ig G	sérum anti Ig A	
6-9-1974	-32	inf. 1	0, 5-1	2				
18-9	-20							
GREFFE								
15-10	7	12, 5 21 64 67 69 51 53	13 15 54 61 64 46	4 3 9 14	2 2 4, 5 8	3 2 3, 5 5	1/2 1/2 3 4	
22-10	14							
29-10	21							
5-11	28							
19-11	42							
19-12	73							
7- 1-1975	92							
GREFFE								
21- 1	106	54 59 61 70, 5 68 73, 5 68 69	46 44 54 67 59, 5 73 57 62	25 22, 5 24 21 22, 5 25 23	12	6	4	
28- 1	113							
4- 2	120							
18- 2	133							
25- 3	169							
25- 5	232							
16- 9	334							
6- 4-1976	516							

que sur les examens antérieurs, le pourcentage des cellules portant des Ig G était relativement important par rapport au pourcentage des LB avec Ig M. Cette constatation est à rapprocher de la présence d'un pic monoclonal d'Ig G. La constitution d'une lymphopénie rend les examens suivants difficiles en raison du faible nombre de cellules isolées. Les LB ne peuvent pas être étudiés.

e- Stimulation lymphocytaire par les mitogènes

Les résultats sont présentés dans le tableau X. Ils sont exprimés en dpm(désintégrations/mn).

Avant greffe, la stimulation lymphocytaire ne provoque aucune prolifération.

Au 28ème jour, une réponse proliférative est obtenue en présence de PHA, mais elle est très faible. La réponse en présence de Con A est plus nette, mais néanmoins inférieure à la normale. La Con A explore fonctionnellement les lymphocytes T à un stade de différenciation moins avancé que la PHA. La réponse obtenue avec le PWM est intermédiaire entre les précédentes.

Au 57ème jour, les réponses obtenues avec la Con A et le PWM restent faibles.

f- Evolution des cellules lymphoïdes médullaires(Tableau VIII bis)

Avant la greffe, la lignée lymphoïde est très faiblement représentée parmi les éléments du médullogramme. Les cellules lymphoïdes sont d'aspect immature.

Au 37ème jour, le contingent lymphoïde est toujours peu important(6% sur 1 000 éléments comptés). Ces cellules conservent un aspect jeune et on compte 1 à 2 % de grandes cellules hyperbasophiles.

g- Les tests cutanés d'hypersensibilité retardée

Avant greffe, les IDR à la candidine sont négatives, et on n'obtient pas de sensibilisation par le DNFB.

Au 29ème jour, l'IDR à la candidine au I/100 est très positive. Le lendemain de l'injection, une papule de 10 mm sur un fond maculaire de 30 mm de diamètre apparaît. La réaction diminue ensuite progressivement et s'efface en 5 jours. Au 106ème jour, une nouvelle réaction positive est obtenue (papule = 13 mm).

Cependant, les tests au DNFB répétés chaque semaine, restent négatifs, malgré 2 tentatives de sensibilisation par injection de solution à 10%.

TAB LEAU VIII bis

Pourcentage des cellules lymphoïdes parmi les éléments du médullogramme

Date	Age jours	cellules lymphoïdes totales N=25 à 30 %	petits lymphocytes %	grands lympho. %	cellules hyper- basophiles %	plasmocytes /1000 é1.	lympho- blastes %	lympho- plasmocytes /1000 é1.
21-6-1974	17	3 à 6						
4-9	94	6 à 7,5				0		
7-10	126	8 à 10				0		
1ère greffe	jours après greffe							
14-11	37	6			1 à 2	0		
2ème greffe	99							
14-2-1975	128	12	7,6		1,6	0	2,2	6
8-4	181	8 à 9	6	1 à 2		0	1	

TABLEAU X

Réactions prolifératives lymphocytaires
en présence de mitogènes (dpm)

Date	Jours / première greffe	culture non stimulée	PHA +	Con A +	PWM +
18-9-1974	-20	619	488		
GREFFE					
5-11	28	2724	7056	15 702	8 585
3-12	57	1671		5 587	2 124
GREFFE					
28-1-1975	113	2560	5962		
4-2	120	3091		27 137	
18-2	134	1240	3285	10 886	
27-5	232	197	4663	24 190	
6-4-1976	516	1692	15729	60 089	21 793

h- Etude du système du complément

Les résultats des dosages immunochimiques des éléments du système du complément sont exprimés dans le tableau XI.

Avant greffe, les éléments dosés sont légèrement mais uniformément abaissés.

Au 57ème jour après greffe, C_3 est à la limite inférieure de la normale, C_4 et B sont abaissés, C_{1q} est très élevé.

Une vérification effectuée au 127ème jour montre des valeurs normales.

IV - LA DEUXIEME GREFFE

A- Les raisons de la seconde greffe médullaire

L'ensemble des résultats exposés précédemment permet de juger les motifs qui ont amené à pratiquer une seconde greffe médullaire 99 jours après la première. En l'absence de tout signe clinique, seuls des arguments biologiques sont à l'origine de la seconde transplantation:

- la leucopénie est importante et persistante, avec moins de 3 000GB/mm³.
- la lymphopénie porte à la fois sur le nombre total des lymphocytes (inférieur à 1 500/mm³) et sur les grands et petits lymphocytes (inférieur à 500/mm³).
- Le nombre des lymphocytes B périphériques est faible, et les lymphocytes T, en pourcentage normaux, ont un nombre absolu à la limite inférieure de la normale.
- la réponse proliférative in vitro après stimulation par les mitogènes reste très en dessous de la normale.

Etant donné la fréquence des greffes itératives pratiquées parmi les malades atteints de DIC exposés dans la littérature, et devant l'insuffisance de la restauration des fonctions immunitaires cellulaires, une seconde greffe est pratiquée le 15 Janvier 1975.

B- Réalisation de la deuxième greffe médullaire

Le prélèvement est effectué sous anesthésie générale, en milieu chirurgical, sur le même donneur, au niveau d'une crête iliaque antérieure. (D^r Chataing, D^r Souillet) 17,5 cm³ de sang médullaire sont prélevés par aspiration en 7 points de ponction. 4 contrôles sont effectués. 30 cm³ de solution dans un milieu nutritif aminé identique à celui utilisé pour la greffe précédente, contenant $9 \cdot 10^8$ cellules, soit $13 \cdot 10^7$ cellules par kilo de poids sont administrées par voie intraveineuse.

TABLEAU XI

Système du complément

Date	Jours/lère greffe	C total	C ₃	C ₄	Facteur B C ₃ proactiv.	C _{1q}	Laboratoire
7-10-1974 valeurs normales	-1	24,25 50 ± 15U 50%	74 80mg/100ml	22,8 30 mg/100ml			Institut Pasteur
3-12-1974 11- 2-1975 valeurs normales	57 127		69 75 65-120 mg/100ml	181 250 200-800 µg/ml	127 226 150-350 µg/ml	437 97 72-128%	Hôpital E. Herriot Pav. P

V - EVOLUTION IMMEDIATE APRES LA SECONDE GREFFE

A - Evolution clinique

Les suites immédiates sont simples.

Aucun signe clinique de GVHR n'apparaît: ni fièvre, ni éruption cutanée. L'hépatomégalie existant avant greffe reste stable, le foie débordant les côtes de 2 cm.

Aucun épisode infectieux ne survient, bien que les prélèvements systématiques mettent en évidence de nombreux germes (tableau XIII). Christophe est toujours isolé sous flux laminaire.

La prise de poids reste très satisfaisante, mais le retard statural ne se rattrappe que lentement: à l'âge de 8 mois, Christophe a un poids normal mais sa taille est encore inférieure à la normale de 1,5 DS.

Il regagne son domicile à l'âge de 9 mois, 148 jours après la première greffe, 49 jours après la seconde. Il n'a quitté sa chambre isolée qu'au cours du dernier mois d'hospitalisation pour quelques rapides promenades.

Au moment de sa sortie, il persiste encore un retard moteur: Christophe ne se tient pas assis seul, à l'âge de 9 mois; mais il est gai, sourit et joue.

B - Evolution biologique

1° - Les manifestations biologiques de GVHR

Elles sont très réduites (courbe 2) .

La deuxième greffe ne provoque pas dans ses suites immédiates d'éosinophilie ni de modification de la courbe des érythrocytes.

Les transaminases ne sont pas modifiées; on note une élévation transitoire des 5' nucléotidases sériques pendant 2 semaines.

La recherche des anticorps lymphocytotoxiques dans le sérum est négative 7 jours après la transplantation, au 106^eme jour. (D^r Betuel CTS, Beynost)

2° - Les signes de reconstitution immunologique

a - Les immunoglobulines sériques: aspect quantitatif et qualitatif

Les résultats sont exposés dans la courbe 3 et le tableau VII.

α- Taux des immunoglobulines sériques

.....
-Les Ig G, dosées à 1 750mg/100ml à la veille de la seconde greffe, diminuent ensuite et se stabilisent 40 jours plus tard entre 650 et 1 000mg/100ml. (N = 350 à 1 180)

Au 147ème jour, le sérum du malade inhibe un réactif anti Ig G jusqu'à la dilution de 1/32. Un sérum témoin inhibe le même réactif jusqu'au 1/64. Le taux des Ig G peut être considéré comme normal.

-Les Ig M : la deuxième greffe ne modifie pas l'allure de la courbe des Ig M, qui restent comprises entre 34 et 80mg/100ml jusqu'à ce jour. (N = 36 à 104mg/100ml)

-Les Ig A poursuivent leur progression amorcée avant la deuxième greffe. Elles atteignent un taux maximum de 94 mg/100ml au 133ème jour, puis diminuent et restent comprises entre 32 et 60 mg/100ml jusqu'à ce jour. (N = 36 à 165)

-Les Ig E restent indosables.

-Les Ig D sont présentes à l'état de traces.

β- Tracé électrophorétique et immunoélectrophorétique

.....
Le constituant monoclonal persiste, mais s'atténue progressivement à partir du 126ème jour.

Au 116ème jour, des gamma G lentes apparaissent sur les immuno-électrophorèses.

b-La synthèse des anticorps:aspect fonctionnel

α-Les allo-hémagglutinines anti B

.....
Elles sont présentes au taux de 1/2 au 147ème jour.

β-Les anticorps développés après contact bactérien ou viral

.....
-anticorps développés vis à vis des pyocyaniques O₁ à O₁₃.

Les variations de ces anticorps sont évidentes:au 128ème jour,

O₂ = 1/512, O₅ = 1/64, O₈ = 1/64, O₁₀ = 1/2 048, O₁₁ = 1/64.

Au 141-me jour, O₂ = 1/512, O₅ = 1/64, O₁₁ = 1/32, O₁₂ = 1/64..

-Anticorps anti grippe B

Ils ont un titre inférieur à 10 aux 98, 106, et 141ème jour.

c-leucocytes et lymphocytes circulants(tableau VIII courbe 4)

La leucopénie persiste pendant 2 mois: 17 numérations montrent un nombre de globules compris entre 1 600 et 2 900/mm³. Le nombre des leucocytes s'élève et ne se normalise qu'à partir du 164ème jour.

L'augmentation du nombre des lymphocytes périphériques n'est manifeste qu'à partir du 164ème jour. Jusqu'à cette date, sur 22 prélèvements, le nombre des petits lymphocytes restent 18 fois inférieur à $500/\text{mm}^3$. Il n'est supérieur à 600 qu'une seule fois. De même, le nombre total des lymphocytes est, pour la même période, 18 fois inférieur à $1\ 000/\text{mm}^3$, et 4 fois compris entre 1 000 et $1\ 200/\text{mm}^3$.

d- Compte des lymphocytes T et B

Trois semaines après la seconde greffe(120ème jour), une augmentation du pourcentage des cellules HTLA + et des lymphocytes B se manifeste. Le pourcentage des LT, LB totaux, et de différents types de LB porteurs d'Ig de membrane est normal et le reste jusqu'à ce jour. Le nombre absolu des lymphocytes T et des différentes fractions lymphocytaires B ne devient cependant normal qu'au 169ème jour en raison de la lymphopénie totale sous-jacente. (tableau IX)

e- Stimulation lymphocytaire par les mitogènes

Après la 2ème greffe, au 113ème jour, la réponse en présence de PHA est encore très faible: la culture du malade, en stimulation, passe de 2 560 à 5 962dpm; une culture témoin passe de 3 059 à 145 035 dpm. Au 120ème jour, la stimulation par la Con A est réelle mais encore faible. (Tableau X)

f- Evolution des cellules lymphoïdes médullaires

Le repeuplement médullaire est lent, le nombre des éléments lymphoïdes reste faible. Cependant un aspect mature des cellules apparaît. Au 130ème jour, on compte 38 petits lymphocytes sur 500 éléments nucléés. (7, 6%) On note d'autre part 11 lymphoblastes (2, 2%), 8 cellules souches hyperbasophiles (1, 6%); il n'existe pas de plasmocyte mais on trouve 3 lymphoplasmodocytes sur 1 000 éléments. Au 173ème jour, 8 à 9% d'éléments lymphoïdes sont présents dans la moelle, avec 6% de PL, 1% de lymphoblastes et 1 à 2 GL. Il n'y a pas de plasmocyte sur 1 000 éléments. (tableau VIIIbis)

g- Les tests d'hypersensibilité retardée

Les tests au DNFB à 0, 1% , après sensibilisation, pratiqués chaque semaine, restent négatifs . Au 36ème et au 148ème jour, de nouvelles sensibilisations(DNFB 10%) sont tentées . Une réaction positive n'est cependant obtenue qu'au 169ème jour, ou une réaction maculo-papulaire de 3 cm apparaît.

VI - INFLUENCE DES DEUX GREFFES SUR L'ADENOSINE DEAMINASE

A - L'activité de l'adénosine déaminase

1° - L'ADA érythrocytaire

Avant greffe, elle est très faible, avec 3, 9nM/ml GR/mn. (N=638 ± 97)

73 jours après la première greffe, et 19 et 33 jours après la seconde greffe, on observe une légère augmentation de l'activité de l'ADA érythrocytaire, avec respectivement 10, 9, 14, 6μM/g Hb/H (N=60 ± 30). Sur les autres prélèvements, elle est dosée entre 2, 8 et 3, 84μM/g Hb/H.

2° - L'ADA dans les fibroblastes

Avant greffe, une culture de fibroblastes à partir d'une biopsie de peau est effectuée. 3 dosages sont pratiqués sur cette culture: les 2 premiers, l'un avant greffe, l'autre 59 jours après greffe, donnent une activité égale à 18 nM/H/mg prot. Le 3ème, 94 jours après la première greffe, montre une activité de 22, 5nM/H/mg prot. (N= 165±40)

Après les deux greffes, une deuxième biopsie est effectuée (143ème jour), et l'activité de l'ADA sur cette culture au 253ème jour, montre une nette augmentation: 45, 7nM/H/mg prot.

3° - L'ADA leucocytaire

Il n'a pas été dosé avant greffe, mais les dosages successifs après greffe montrent une augmentation progressive de l'activité qui passe de 17 à 68nM/mg prot/H entre le 51ème et le 263ème jour.

4° - L'ADA lymphocytaire

Il existe une activité dosable après greffe. Mais le dosage au 263ème jour montre une valeur supérieure à la normale qui demande à être contrôlée. Au 149ème jour, l'activité de l'ADA lymphocytaire est dosée à 25, 6 U, soit 10% de la normale.

L'ensemble de ces résultats est exposé dans le tableau XII.

B - L'activité de la nucléoside phosphorylase

Elle est dosée dans les érythrocytes au 334ème jour. Elle est normale avec 1 700U/g Hb/H, une unité étant le nombre de nanomoles d'inosine déaminées, en une heure.

TABLEAU XII

Dosages de l'adénosine déaminase

Date	Age jours	érythrocytes nM/mlGR/mn 638 ± 97	fibroblastes nM/mgprot/H 165 ± 40	leucocytes nM/mgprot/H > 300	lymphocytes nM/mgprot/H > 300
Normales					
10-9-1974	97	3,9	18		
GREFFE	Jours/gref.	N=60 ± 30 μM/gHb ⁻ /H			
28-11	51	0,7		17	
5-12	59	0,75	18	15	
19-12	73	10		33	
30-12	84		22,5		
13- 1-1975	98	3,84			
GREFFE					
20- 1	105	2,25			
4- 2	120	9			
11-2	127			28,8	
18- 2	134	14,6			
5- 3	149				25,6
2- 5	206	3			
17- 6	253		45,7		
24- 6	260	3,4			
27- 6	263			68	827,5 T = 333,9
16- 9	334	2,8			
5- 10-1976	24 mois	1,9			

C- L'étude de s marqueurs cellulaires

1°-Les groupes MN et Jk(a, b) érythrocytaires permettent de déceler au 35ème jour la présence d'une double population :un faible pourcentage (inférieur à 10%)de cellules M et Jka+ est présent. Ce sont des cellules du donneur : Christophe a un groupe N Jk(a-, b+), tandis que Katia possède un un groupe MN Jk(a+, b+).

2°-L'étude des marqueurs Gm et Inv chez Christophe et Katia révèle une identité phénotypique.

3°-Les marqueurs chromosomiques:

- Le caryotype de Christophe avant greffe est normal, 46 XY.
- Le caryotype de Katia est normal, 46 XX.
- Les caryotypes effectués chez Christophe après greffe, permettent de mettre en evidence un chimérisme au niveau du sang périphérique.

°L'étude effectuée sur des lymphocytes du sang périphérique, mis en culture pendant 72 heures en présence de PHA montre :

Le 130ème jour, 12 cellules de caryotype XX, et 4 de caryotype XY, sur 17 mitoses examinées.

Le 173ème jour, 11cellules de caryotype XY, 6 XX, et 3 incertaines sur 20 mitoses examinées.

Il existe donc une double population lymphocytaire, et ces résultats permettent d'autre part de noter que parmi les lymphocytes stimulables se trouve un fort pourcentage de cellules du receveur.
(Laboratoire d'hématologie et de cytogénétique, pav. N, Hôpital E. Herriot, P^r Germain)

°Au niveau de la moelle osseuse, l'examen de la carte chromosomique aux jours 0 (sur 11 mitoses), 130 (sur 23 mitoses) et 173 (sur 11 mitoses) montre un caryotype XY sur toutes les cellules observées.

°Les cultures de fibroblastes sont examinées au 173ème jour: sur 10 mitoses toutes les cellules ont une formule chromosomique XY.

VII - SURVEILLANCE BACTERIOLOGIQUE PENDANT LA PERIODE DES DEUX GREFFES

Jusqu'à la fin de son séjour à l'hôpital Christophe reste dans sa chambre isolée, dans un lit sous flux laminaire. Des contrôles sont effectués par différents prélèvements chez l'enfant, et une surveillance de la flore de la chambre par des prélèvements en 5 points:

1 lit, 2 radiateur, 3 lavabo, 4 table , 5 rangement.

Les résultats de la surveillance bactériologique sont exprimés dans le tableau XIII et dans le tableau XIV

A partir de la 6ème semaine après la première greffe, aucune manifestation infectieuse n'est notée, malgré les germes décelé chez le malade et dans l'environnement.

TABLEAU XIII

Surveillance bactériologique chez Christophe
dans la période des greffes

Date	Age Sem.	Selles	Nez - Gorge	Divers
1ère greffe 8-10	18		klebsiella E. Coli entérocoque non hémo. cloacae pyocyanique P.2 virus:0	
11-10	18	pneumocystis:0 helminthes:0 protozoaires:0 levure:0 germes pathogènes0	virus:+	peau: candida albicans staph. epidermidis
15-10	19	pneumocystis:0 helminthes:0 protozoaires:0 levures :0 germes pathogènes0	klebsiella pyocyanique entérocoque non hémo. staph. epidermidis E. Coli	
19-10	19	pneumocystis:0 helminthes:0 protozoaires:0 levure:0 germes pathogènes0 virus 0	virus + virus + echovirus type II	peau: candida albicans sang: bacille gram+anae.
22-10	20	pneumocystis:0 helminthes:0 protozoaires:0 levure:0 germes pathogènes0	entérocoque non hémo. klebsiella pyocyanique P.2 E. Coli	peau: levures
29-10	21	pneumocystis:0 helminthes:0 protozoaires:0 levure:0 germes pathogènes0	staph. epidermidis klebsiella entérocoque non hémo. E. Coli cloacae virus:0	urine: entérocoque N.H. sang: bacilles aérobies
5-11	22	pneumocystis:0 helminthes:0 protozoaires:0 levure :0 germes pathogènes0	pyocyanique klebsiella E. Coli entérocoque non hémo. virus+	peau: entérocoque N.H.
11-11	23	pneumocystis:0 helminthes:0 protozoaires:0 levure:0 germes pathogènes0	klebsiella pyocyanique P.5 entérocoque non hémo.	sang: stérile
				.../

TABLEAU XIII (suite)

Date	Age Sem.	Selles	Nez - Gorge	Divers
19-11	24	pneumocystis:0 helminthes:0 protozoaires:0 levure:0 germes pathogènes0 virus:0	klebsiella pyocyannique P. 5 E. Coli virus:0	
21-11	24	pneumocystis:0		
26-11	25	levure + helminthes:0 protozoaires:0 germes pathogènes0 virus:0	pyocyaniques P. 5 et P. 8 klebsiella entérocoque non hémo. E. Coli virus grippe A port Chalmers 1973	sang: entérobacter
3-12	26	pneumocystis:0 helminthes:0 protozoaires:0 germes pathogènes0 levures:0 virus:0	pyocyannique P. 5 klebsiella entérocoque non hémo. virus:0	
6-12	26	levure:0	virus:0	sang:stérile
10-12	27	pneumocystis:0 helminthe:0 protozoaires:0 levure:0 germes pathogènes0 virus:0	pyocyannique P. 5 E. Coli klebsiella entérocoque non hémo. virus:0	
17-12	28	pneumocystis:0 helminthe:0 protozoaires:0 levure:0 germes pathogènes0 virus:0	pyocyannique P. 5 klebsiella E. Coli pseudomonas strepto. hémolytique pneumocoque virus:0	
24-12	29	pneumocystis:0 helminthes:0 protozoaires:0 levure:0 germes pathogènes:0 virus:0	klebsiella E. Coli entérocoque nonhémo. pyocyannique P5 virus:0	
6- 1 1975	31	pneumocystis:0 helminthes:0 protozoaires:0 levure:0 germes pathogènes0 virus:0	cloacae lewinea E. Coli klebsiella	
13- 1	32	pneumocystis:0 helminthes:0 protozoaires:0 levure:0 germes pathogènes0 virus:0	entérocoque non hémo. pyocyannique E. Coli klebsiella	

89
TABLEAU XIII (suite)

Date	Age Sem.	Selles	Nez - Gorge	Divers
2ème 21-1	greffe 33	proteus helminthes:0 protozoaire:0 pneumocystis:0 levure:0 virus:0	E. Coli cloacae staph. epidermidis virus:0	yeux: staph. epiderm.
28-1	34	germes pathogènes0 helminthes:0 protozoaires:0 pneumocoque:0 levure:0 virus:0	pyocyanique P. 5 klebsiella entérocoque non hémo. E. Coli virus:0	
5-2	35	pyocyanique P. 5 helminthes:0 protozoaires:0 pneumocystis:0 levure:0 virus:0	cloacae lewinea pyocyanique P. 5 virus:0 entérocoque non hémo. E. Coli klebsiella	peau: staph. epiderm. levure 0
11-2	36	germes pathogènes0 pyocyanique P. 5 helminthes:0 protozoaires:0 pneumocystis:0 levure:0 virus:0	klebsiella pneumocoque pyocyanique P. 5 lewinea E. Coli cloacae entérocoque non hémo. virus:0	
18-2	37	germes pathogènes0 pyocyanique P. 5 helminthes:0 protozoaires:0 pneumocystis:0 levure:0 virus:0	E. Coli klebsiella stepto. viridans pyocyanique P. 5 cloacae serratia staph. epidermidis	peau: sarcines
25-2	38	germes pathogènes pyocyanique P. 5 helminthes:0 protozoaires:0 pneumocystis:0 levure:0 virus:0	E. Coli klebsiella pyocyanique cloacae virus:0	
4-3	39	germes pathogènes0 pyocyanique P. 5 helminthes:0 protozoaires:0 pneumocystis:0 levure:0 virus:0	staph. epidermidis entérocoque non hémo. E. Coli virus:0 klebsiella	

Sortie de l'hôpital Debrousse

Surveillance bactériologique de la chambre

Flux laminaire

Date	Lit	Radiateur	Lavabo	Table de nuit	Rangement
30-9-1974	staph. epidermidis microcoque Bacillus lentus stérile	tétragènes staph. epidermidis levures microcoque tétragènes staph. epidermidis microcoques microcoques staph. epidermidis tétragènes	staph. epidermidis tétragènes microcoques staph. epidermidis microcoques	staph. epidermidis tétragènes microcoques	staph. epidermidis tétragènes Bacillus lentus microcoques staph. epidermidis microcoques
8-10					
15-10					
22-10				microcoques microcoques	corynebactérie
29-10	staph. epidermidis tétragènes	staph. epidermidis tétragènes	staph. epidermidis corynebactérie	staph. epidermidis pseudomonas fluor. tétragènes	
5-11	tétragènes	staph. epidermidis tétragènes entérocoque non H. bacillus microcoque			pseudomonas Malt.
12-11	tétragènes		stepto. viridans staph. epidermidis	staph. epidermidis microcoque corynebactérie	staph. epidermidis
19-11		staph. epidermidis	staph. epidermidis	staph. epidermidis moraxella lwoffii	staph. epidermidis
27-11	staph. epidermidis	pseudomonas corynebactérie	tétragènes staph. epidermidis staph. epidermidis	staph. epidermidis microcoque penicillium S. P. microcoque staph. epidermidis	entérocoque non H. staph. epidermidis microcoque
9-12					
16-12	staph. epidermidis microcoque	tétragènes	achromobacter staph. epidermidis		staph. epidermidis bacillus microcoque

Date	Lit	Radiateur	Lavabo	Table de nuit	Rangement
7-1-1975 14-1	staphylocoque	pyocyanique bacillus staph. epidermidis corynebactérie	corynebactérie bacillus	microcoque tétragènes staph. epidermidis moraxella lwoffii staph. doré	corynebactérie bacillus microcoque
22-1	microcoque	microcoque	staph. epidermidis	microcoque	microcoque
30-1	staph. epidermidis sarcines	staph. epidermidis	staph. epidermidis bacillus sarcine	staph. epidermidis bacillus	staph. epidermidis staph. epidermidis
5-2	staph. epidermidis	staph. epidermidis	corynebacterium staph. epidermidis	pseudomonas acidovorans	moraxella pupl.
11-2 18-2	sarcine	sarcine	staph. epidermidis	staph. epidermidis	
24-2 3-3	staph. epidermidis staph. epidermidis	staph. epidermidis staph. epidermidis bacillus	staph. epidermidis staph. epidermidis	staph. epidermidis bacillus	staph. epidermidis
Contrôles divers					
30-9	Robinet:cloacae Phisohex:stérile Dermacide:stérile Eau"stérile":cloacae : staph. epidermidis : pyocyaniques P. 13, P. 10	15-10 Eau;candida albicans 22-10 Eau pour préparations injectables:stérile Flacon de perfusion:stérile NaCl:stérile Dermacide:stérile Savon:stérile			
8-10	Filtre de greffe:moraxella lwoffii Flacon de greffe:stérile				

- EVOLUTION A LONG TERME -

I - EVOLUTION CLINIQUE

A - Tolérance aux infections et aux vaccinations

1° - Les infections

Dès son retour dans sa famille, (le 5 Mars 1975, 148 jours après greffe, à l'âge de 9 mois) Christophe présente une rhinorrhée mucopurulente. Celle-ci ne s'accompagne pas de température, ni d'atteinte de l'état général. De nouveaux germes apparaissent sur les prélèvements (streptocoque, neisseria) (tableau XV); un mois après la sortie, un virus grippal est isolé. L'épisode de rhinorrhée persiste durant 8 semaines.

A l'âge de 12 mois, un petit épisode de rhinopharyngite est rapidement jugulé sous antibiothérapie (Ampicilline).

A l'âge de 20 mois, un épisode grippal, dans un contexte de grippe familiale, est parfaitement supporté. Christophe est grognon mais reste apyrétique.

A 27 mois, l'apparition d'une rhinorrhée mucopurulente est résolue par une antibiothérapie durant 6 jours. Christophe est resté apyrétique. L'écoulement nasal persiste pendant un mois, mais est devenu séro-muqueux.

2° - Les vaccinations

les vaccinations antidiphtérique, antitétanique, et antipoliomyélique, effectuées entre les 184 et 260ème jours sont parfaitement supportées. Au 516ème jour, Christophe subit sans incident le rappel de vaccination DT-polio et la primo vaccination anticoqueluche.

B - L'état général

1° - La croissance staturo-pondérale

A l'âge de 18 mois, la taille et le poids se normalisent (Taille=81cm, poids=10 800g)

A 22 mois, sa taille est de 85 cm et son poids de 11 800g.

Actuellement, Christophe est âgé de 28 mois:il pèse 12 150g (-0,5DS)et sa taille est de 88cm (normale). Son périmètre thoracique est de 53 cm (+ 1DS).

2° - Le développement psychomoteur

Au moment de son départ de l'hôpital, Christophe présentait un retard moteur:à 9 mois, il ne se tenait pas assis.

A son domicile, le développement psychomoteur et affectif devient satisfaisant:la marche est acquise à l'âge de 13 mois. L'enfant joue normalement, et son comportement intellectuel et affectif est satisfaisant.

Actuellement, à l'âge de 28 mois, Christophe va à l'école le matin, son comportement est celui d'un enfant de son âge;l'éveil et l'affectivité sont excellents

3° - L'âge osseux

Le retard de l'âge osseux n'est rattrapé que lentement:

A l'âge de 4 mois, (âge réel) l'âge osseux calculé à l'épaule est inférieur à 1 mois.

A 8 mois d'âge réel, le point huméral supérieur est apparu(supérieur à 1 mois), mais le point fémoral est absent(inférieur à 3 mois). Au poignet, le grand os n'est pas visible (inférieur à 6 mois).

A 16 mois d'âge réel:l'âge osseux calculé à l'épaule est inférieur à 16 mois, au poignet inférieur à 9 mois (os crochu absent), à la hanche supérieur à 6 mois (point fémoral supérieur présent). A 24 mois, l'âge osseux devient normal:supérieur à 16 mois à l'épaule, et égal à $25,8 \pm 6,6$ mois à la main (tête de P2 du 4ème doigt)

A L'âge de 28 mois, la tête de P3 du 4ème doigt est apparue, l'âge osseux calculé à la main est normal: $27,7 \pm 6,5$ mois

En somme, depuis les greffes, Christophe n'a présenté aucun épisode infectieux inquiétant . Actuellement il est âgé de 28 mois, et se porte bien. L'examen clinique , le poids, la taille et l'âge osseux sont normaux. Des adénopathies sont palpables dans tous les territoires . Le comportement de Christophe est normal et il va à l'école.

II - LA SURVEILLANCE BACTERIOLOGIQUE

Elle est poursuivie, et à chaque consultation des prélèvements multiples sont effectués. Les résultats en sont exprimés dans le tableau XV. En dépit des nombreux germes isolés, Christophe n'a pas présenté d'infection notable.

III - EVOLUTION DES DONNEES BIOLOGIQUES

A - Les immunoglobulines sériques

1° - Taux des immunoglobulines sériques

Les résultats sont exposés dans le tableau VII et la courbe 3

- Les Ig G restent normales:elles sont dosées sur tous les prélèvements entre 650 et 1 000mg/100ml (N=350 à 1 180)
- Les Ig M restent normales, entre 34 et 80 mg/100ml(N= 36 à 104)
- Les Ig A sont comprises entre 32 et 60mg/100ml(N= 36 à 165). Elles sont normales à partir du 84ème jour après la première greffe.
- Les Ig D restent à l'état de traces.
- Les Ig E :on observe une élévation brutale des Ig E entre le 232ème et le 260ème jour. Basses jusque là, elles s'élèvent à 150UI/ml, puis redescendent à 50 UI/ml. (N= 70 UI/ml) Cette élévation des Ig E correspond à la période où Christophe reçoit les vaccinations DT-Polio.

2° - Tracés électrophorétiques et immunoélectrophorétiques

A l'électrophorèse, le taux des gammaglobulines reste supérieur à 13%. L'aspect monoclonal s'estompe progressivement au 230ème jour, et a disparu au 420ème jour.

Sur les immunoélectrophorèses, sur cellogel R-S, l'aspect monoclonal disparaît au 420ème jour;il persiste cependant de façon discrète sur l'immunoélectrophorèse en gel de polyacrylamide.

A partir du 232ème jour, les gamma G et les gamma M sont bien visibles, et les gamma A présentes en faible quantité.

B - Synthèse des anticorps:aspect fonctionnel

1° - Après contact bactérien et viral :

Au 173ème jour, un virus grippal B type Hong-Kong 1973 est isolé dans les prélèvements de gorge. A cette époque, un mois après sa sortie de l'hôpital, Christophe présente une rhinorrhée. Alors que le titre des anticorps anti grippe B était resté inférieur à 10 jusqu'à cette date,

TABLEAU XV

Prélèvements à visée bactériologique
après la sortie de l'hôpital

Date	Age Semaines	Selles	Nez - Gorge
12-3 1975	40	virus 0	stepto. viridans neisseria E. Coli virus:0 pyocyanique klebsiella
20-3	41	proteus pneumocystis:0 virus:0	E. Coli klebsiella virus: 0 entérocoque non hémo.
8-4	43	pneumocystis:0 virus:0	pyocyanique P. 5 E. Coli proteus mirabilis klebsiella entérocoque non H. aer. staph. doré neisseria Pfeiffer stepto. viridans virus hémadSORBANT virus grippe B (variant du Hong-Kong 1973)
2-5	48	virus:0	E. Coli klebsiella strepto. viridans neisseria levures:0 virus:0

.../

TABLEAU XV
===== (suite)

Date	Age semaines	Selles	Nez - Gorge
27-5	51	virus:0	pneumocoque strepto. viridans staph. epidermidis hemophilus virus:0 entérocoque non hémo. klebsiella
24-6	55	germes pathogènes0	staph. doré E. Coli klebsiella
22-7	59	polio virus type 3	echovirus cocksakie B.4
16-9	66		Klebsiella E. Coli
9-10	69	adenovirus	
2-12	78		proteus mirabilis klebsiella

il atteint 160 au 206ème jour puis se négative de nouveau.

2° - Synthèse d'anticorps après vaccination(Institut Pasteur, Lyon)

a-Après vaccination anti poliomyélitique

Les anticorps anti virus polio 1, 2, et 3 sont absents (titre inférieur à 4) sur 8 prélèvements au cours des 7 premiers mois

Christophe reçoit deux vaccinations par vaccin tué injectable aux 206ème et 232ème jours, et une dose de vaccin vivant atténué par voie buccale au 260ème jour.

Le titre des anticorps pour les virus 1, 2 et 3 est inférieur à 8 aux dates des 3 vaccinations. Puis, le titre de l'anticorps correspondant au virus polio 2 s'élève le premier:il est égal à 128 au 288ème jour. Au 334ème jour, les anticorps sont élevés pour les 3 types de virus:polio 1=80, polio 2=640, polio 3=640

b-après vaccination antitétanique

Christophe reçoit 3 injections de toxine tétanique aux 184, 206, et 232ème jours.

Avant vaccination les anticorps sont dosés à un taux inférieur à 0,02 UI antitoxiques/ml.

Lors de la première et de la 2ème injection, le taux des anticorps est inférieur à 0,2 UI. Au moment de la 3ème injection, au 232ème jour, il est égal à 5 UI anti toxique/ml. Il diminue ensuite à 2 UI au 274ème jour, et à 0,5 UI aux 288 et 334ème jours.

c-après vaccination antidiphtérique

Les injections de vaccin sont effectuées aux 184, 206 et 232ème jours. 8 prélèvements antérieurs révèlent des taux d'anticorps inférieurs à 0,02 U antitoxique/ml.

Une élévation des anticorps est enregistrée au moment de la 3ème injection:le taux au 232ème jour est de 4 UI. Il reste supérieur à 2 UI jusqu'au 334ème jour.

B- Leucocytes et lymphocytes circulants

Depuis le 164ème jour (tableau 8, courbe 4), le nombre des cellules lymphoïdes périphériques est normal. Au 516ème jour, on compte 2 398L/mm³, dont 1 914 PL. Actuellement, plus de 24 mois après greffe, on compte 1 300L dont 580 PL.

Les globules blancs périphériques restent compris entre 3 500 et 7 800/mm³, du 164^{ème} au 516^{ème} jour. Actuellement, on note une légère leucocytose (8 000 GB/mm³) avec polynucléose (72%), sans doute en rapport avec l'épisode de rhinorrhée persistant depuis un mois.

C- Compte des lymphocytes T et B

Le nombre et le pourcentage des cellules T et B dans le sang sont normaux depuis le 169^{ème} jour. (tableau IX)

D- Stimulation lymphocytaire par les mitogènes

Au 234^{ème} jour, la réponse proliférative à la PHA est encore faible, mais la réponse à la Con A est devenue satisfaisante. Les réponses prolifératives sont correctes lors du dernier examen. (Tableau X)

IV - ETUDE DES DONNEES BIOLOGIQUES 24 MOIS APRES GREFFE

Actuellement, Christophe est âgé de 28 mois; un bilan biologique est pratiqué le 5 Octobre 1976; il montre:

- Une numération formule sanguine normale: il n'y a pas d'anémie (GR = 4 100 000/mm³, Hb=12,8g/100ml); Le nombre des leucocytes circulants est un peu élevé (8 000/mm³) et on note une polynucléose (72%) en raison de l'épisode de rhinorrhée persistant depuis un mois. L'éosinophilie a disparu (160 Eo/mm³); le nombre des lymphocytes périphériques est normal: PL=580, GL=720, L. totaux=1 300/mm³.

- Les immunoglobulines sériques sont normales: Ig G=880, Ig M=74, Ig A=66 mg/100ml.

- Le pourcentage des lymphocytes T et B est normal: LT(HTLA +)=64%; LT(Rosettes E)=76%; LB(total)=21%; LB(porteurs d'Ig M)=12%; LB(porteurs d'Ig G)=8%; LB(porteurs d'Ig A)=2%

- Les réponses prolifératives des lymphocytes périphériques en culture en présence de mitogènes sont: normales pour la Con A et le PWM, mais encore légèrement inférieures à la normale pour la PHA.

- Le dosage de l'activité de l'ADA érythrocytaire est toujours très bas 1,94µM/g Hb/H.

ETUDE FAMILIALE

Une enquête familiale est effectuée. Elle comprend la recherche des sujets hétérozygotes pour l'anomalie, et la détermination des phénotypes ADA.

I - RECHERCHE DES HETEROZYGOTES

A - Etude des parents et de Katia

Elle a montré leur hétérozygotisme: l'activité de l'ADA dans leurs érythrocytes est diminuée. Le dosage au niveau des fibroblastes confirme le résultat.

ADA dans les fibroblastes (prélèvement le 24-11-1974, dosage le 22-2-1975)

Témoin	Père	Mère	Katia
210 + 30	100	125	130
100%	47,6%	59,5%	62%

B - Etude familiale (M. O. Rolland)

Les résultats des dosages de l'ADA érythrocytaire qui ont été pratiqués, sont exprimés dans le tableau XVI. (Résultats normaux: 60+30 U)

1° - Dans la famille maternelle

- La mère de Christophe a 4 frères:

2 sont hétérozygotes $II_5 = 15,6 \text{ U}$

$II_8 = 23,7 \text{ U}$

2 sont normaux $II_1 = 44,5 \text{ U}$

$II_3 = 44 \text{ U}$

et une soeur est décédée à l'âge de 6 mois.

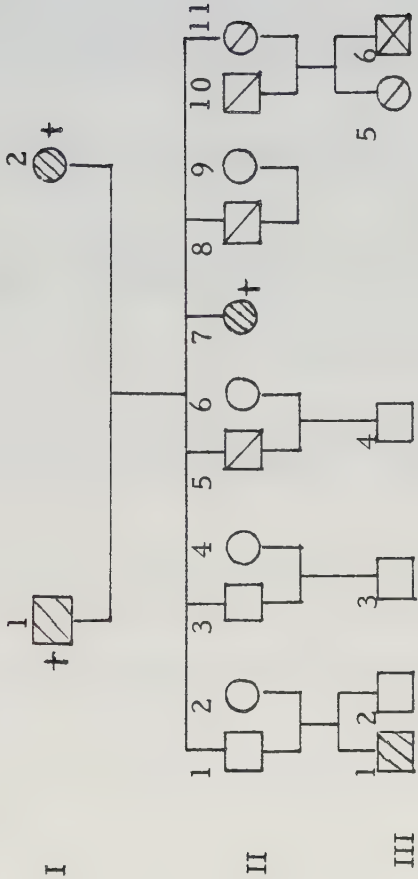
- Les cousins de Christophe:

III_2, III_3, III_4 sont normaux avec respectivement: 32,4 U, 36,2 et 40 U.

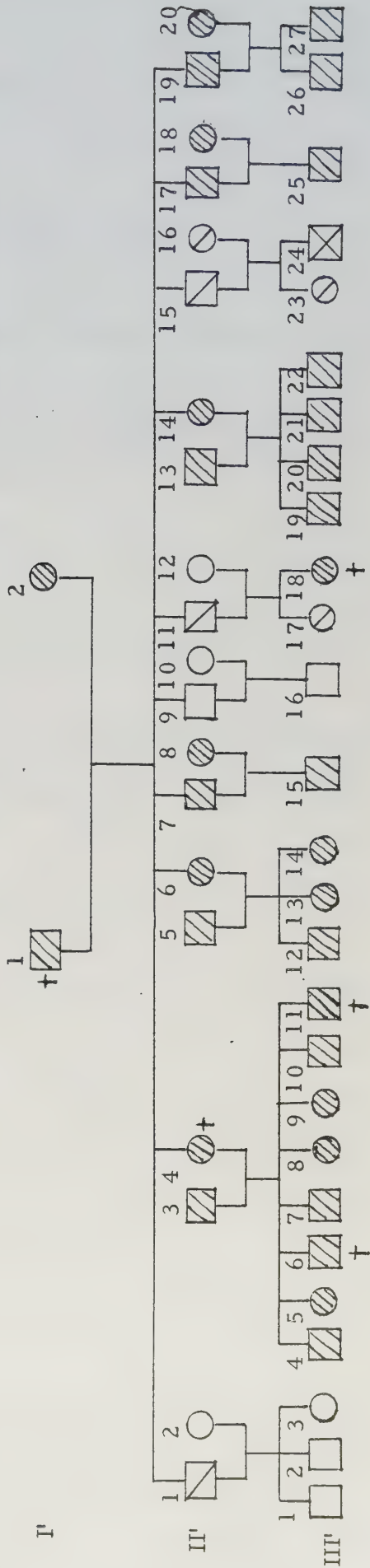
TAB⁼⁼LEAU⁼⁼ XVI⁼⁼
E⁼⁼tude⁼⁼ fam⁼⁼iliale⁼⁼

- Normal
- ◻ Hétérozygote
- ⊗ Malade
- ◼ Non dosé
- + Décédé

Famille maternelle



Famille paternelle



2° - Dans la famille paternelle II' 15

-Le père de Christophe a 6 frères et 3 soeurs:

II' 1 est hétérozygote avec 24,3 U

II' 2 est hétérozygote avec 17,8 U

II' 9 est normal avec 34,3 U

Une soeur est décédée accidentellement

Les autres éléments de la famille n'ont pu être étudiés.

-Parmi les cousins de Christophe:

III' 6, III' 3, et III' 18 sont décédés en bas âge. Malheureusement, II' 3 et II' 4 n'ont pas été étudiés.

Le décès de III' 18 n'est probablement pas dû au déficit car II' 12 ne semble pas hétérozygote. (cependant comme des hétérozygote avec activité de l'ADA normale, ont été observés par différents auteurs, il sera nécessaire de poursuivre cette étude.

II - DETERMINATION DU PHENOTYPE DE L'ADA

La technique employée est une électrophorèse sur acétate de cellulose selon la méthode de Le Gall. (73)

Tous les sujets étudiés dans cette famille présente le phénotype ADA 1

Seule II' 9 possède l'isozyme de phénotype ADA 2. Elle n'appartient pas à l'ascendance directe de Christophe.

III - LE DOSAGE DE LA NUCLEOSIDE PHOSPHORYLASE (NP)

Il est normal chez tous les sujets étudiés: de 1 120 U à 1 710 U.
(N = 1 526 ± 600 U)

ETUDE CRITIQUE

L'observation de Christophe nous permet d'effectuer un certain nombre de constatations.

I - LE TABLEAU INITIAL

A- L'âge de début des manifestations cliniques est précoce:elles apparaissent dès la 2ème semaine.

B- Les manifestations cliniques

Elles sont marquées par:

-Des signes infectieux, malgré l'isolement et les précautions d'aseptie prises dans les soins de Christophe. L'enfant présente des infections rebelles bronchopulmonaires, et des infections cutanéomuqueuses à candida;ces infections sont les plus fréquemment rencontrées chez les malades décrits dans la littérature. On note d'autre part une infection urinaire à colibacilles et cutanée à staphylocoques.

-Une atteinte de l'état général importante, avec stagnation staturo-pondérale et retard du développement psychomoteur et affectif.

C- Les signes biologiques du déficit immunitaire

Ils apparaissent progressivement, et le tableau trompeur au début, ne montre pas de lymphopénie ni de signe d'atteinte des fonctions humorales.

1° - Les fonctions humorales

Elles sont tout d'abord normales avec une élévation importante des Ig M jusqu'au 30ème jour, et la présence d'anticorps dirigés contre le colibacille au 40ème jour.

L'altération des fonctions B n'est évidente qu'au 3ème mois, avec des Ig M et des Ig G sériques basses et des allo-hémagglutinines anti B absentes. Au 4ème mois, le pourcentage des lymphocytes B dans le sang périphérique est très faible.

Mais on peut noter l'atteinte précoce de la lignée lymphoïde au médullogramme, et l'absence de plasmocyte .

2° - Les fonctions T

a-La numération formule sanguine

Elle n'est pas évocatrice d'un DIC au début. Une leucopénie progressive, une lymphopénie et une éosinophilie s'installent, et sont évidentes à partir de la 7ème semaine de vie.

La pauvreté de la lignée lymphoïde médullaire précède la lymphopénie périphérique et peut être notée dès la 2ème semaine.

b- L'absence d'image thymique sur les radiographies thoraciques
est un élément d'orientation précoce.

c-Les autres examens

Les tests de transformation lymphoblastique sont très perturbés dès le 40ème jour de vie.

Les tests cutanés d'hypersensibilité retardée sont négatifs.

Les lymphocytes de Christophe ne sont stimulables ni par les mitogènes ni par les cultures allogéniques.

L'atteinte des fonctions T est plus marquée au début que le déficit des fonctions B. Le tableau de DIC n'est totalement constitué qu'à partir du 3ème mois.

Le diagnostic précoce peut donc être rendu difficile par la persistance initiale de certaines fonctions immunitaires; le tableau apparaît dissocié.

D- Le diagnostic du déficit en ADA

Il est fondé sur le dosage de l'ADA érythrocytaire. L'intérêt d'un dosage précoce est accru par la fréquente difficulté du diagnostic précoce du DIC. En effet l'absence d'activité de l'ADA peut permettre de porter le diagnostic malgré l'absence de signe d'atteinte humorale et amener à une indication thérapeutique rapide.

E- Les anomalies osseuses radiologiques

La seule anomalie retenue chez Christophe à la période néonatale est une platyspondylie cervicale. Une telle anomalie à la partie supérieure du rachis n' a jamais été observée chez un autre malade dans la littérature.

II - EVOLUTION APRES DEUX GREFFES MEDULLAIRES

Christophe reçoit deux greffes médullaires à partir de sa soeur Katia, par voie intraveineuse: la première à la 18ème semaine de vie, la seconde 99 jours plus tard.

A - Les suites de la première greffe

1° - La réaction de GVH

Elle se manifeste à partir du 12ème jour par des signes cliniques et biologiques mais n'est jamais inquiétante.

2° - La restauration des fonctions immunitaires

a - Les signes cliniques

L'amélioration de l'état général est rapide, la prise de poids très nette, et les épisodes infectieux sont résolus après 50 jours. Depuis lors, aucune infection notable n'est survenue.

b - Les signes biologiques

α -Restauration des fonctions B

Elle est nette et précoce:

- Les Ig G sont normales au 50ème jour, les Ig M au 64ème jour. Les Ig A augmentent au 56ème jour. Les Ig E ne s'élèvent qu'au 232ème jour, mais les Ig D restent basses
- Les allohémagglutinines anti B apparaissent au 74ème jour, et des anticorps dirigés contre les agents bactériens sont élevés dès le 28ème jour
- Un pic monoclonal de gamma G kappa accompagne l'augmentation des Ig G à l'immunoélectrophorèse. Il ne disparaît qu'après le 300ème jour. Une telle protéine monoclonale est fréquente après greffe médullaire, mais le mécanisme en est inconnu.

β -Restauration des fonctions T

- Après une augmentation brutale mais passagère des leucocytes et des lymphocytes circulants, une leucopénie avec lymphopénie absolue s'installe à partir du 30ème jour.
- La stimulation des lymphocytes in vitro par les mitogènes, ne donne que des réponses faibles.
- L'IDR à la candidine devient positive dès le 30ème jour, mais aucune sensibilisation par le DNFB n'est obtenue.

En raison de la reconstitution insuffisante des fonctions T, une seconde greffe médullaire est pratiquée au 99ème jour, à partir du même donneur.

B- Les suites de la seconde greffe

Les suites immédiates sont simples, aucune réaction de GVH n'est notée.

La restauration des fonctions T s'effectue lentement:

- Au 164ème jour (65 jours après la seconde greffe), le nombre des leucocytes et le nombre absolu des lymphocytes circulants se normalisent.
- Une augmentation du nombre absolu des cellules HTLA + et des LB se manifeste dès le 120ème jour. (21 jours après la 2ème greffe) Depuis le 169ème jour, le nombre de LT et LB périphériques est normal. .
- Les réponses prolifératives des lymphocytes en culture en présence de mitogènes apparaissent tout d'abord pour la Con A. Elles augmentent progressivement pour l'ensemble des mitogènes; actuellement, elles sont normales pour la Con A et le PWM, mais encore faible pour la PHA.
- L'étude des marqueurs génétiques montre que parmi les lymphocytes stimulables dans le sang périphérique, un fort pourcentage appartient au receveur.

C- L'ADA cellulaire après greffes

L'activité de l'ADA dans les érythrocytes est trouvée augmentée à plusieurs reprises après greffe; cette augmentation est liée à la présence d'érythrocytes du donneur: un chimérisme a été mis en évidence par l'emploi des marqueurs M et Jka.

L'activité de l'ADA s'accroît dans les leucocytes et les lymphocytes, cette augmentation est fréquente parmi les malades étudiés dans la littérature. ' Un chimérisme a été mis en évidence parmi les lymphocytes circulants par l'emploi de marqueurs génétiques. Mais il ne semble pas que l'élévation de l'activité de l'ADA observée dans les cultures lymphocytaires soit uniquement due à la présence de cellules du donneur: il existe dans le sang périphérique des lymphocytes du receveur stimulables par les mitogènes.

Une augmentation de l'activité est observée dans les fibroblastes en l'absence de tout chimérisme, mise en évidence par l'étude des marqueurs génétiques. Une telle augmentation de l'ADA fibroblastique n'a jamais été décrite par ailleurs.

CONCLUSION

L'ensemble des éléments cliniques et biologiques exposés précédemment, permettent d'affirmer la prise de la greffe médullaire.

Actuellement, 2 ans après la première transplantation, l'enfant mène une vie normale, sa croissance staturo-pondérale est excellente, le développement psycho-intellectuel et son affectivité sont comparables à ceux d'un enfant de son âge. Il n'a présenté aucun incident infectieux notable.

Les examens biologiques témoignent de la bonne reconstitution immunologique; avec en particulier des populations lymphocytaires T et B normales, une production d'anticorps appropriée; des réponses d'hypersensibilité retardée normales. Seule, la réponse proliférative à la PHA in vitro reste faible, la réponse à la concanavaline A, qui explore les lymphocytes T à un stade de différenciation moins avancé, est satisfaisante.

L'étude des marqueurs chromosomiques montre que les lymphocytes stimulés par les mitogènes, appartiennent pour une forte part au receveur (XY).

Ces constatations cliniques et biologiques, preuves indiscutables d'une bonne reconstitution immunologique, s'accompagnent parallèlement d'une augmentation nette de l'activité de l'ADA leucocytaire et fibroblastique. La famille de Christophe possède un phénotype ADA 1.

ETUDE SYNTHETIQUE

INTRODUCTION

Les données de la littérature et l'étude du cas personnel rapporté dans ce travail, permettent d'exposer une revue générale du déficit immunitaire combiné par carence en adénosine déaminase.

Un groupe de travail s'est réuni à Albany (New-York) en Octobre 1973. Les résultats en ont été publiés en 1975 (79). Au cours de ce congrès, 83 malades atteints de DICS sont étudiés. Un 84ème enfant (66) présente un déficit en ADA, mais aucun signe de DIC.

Les critères retenus pour le diagnostic de DIC sont les suivants;

- infections sévères, précoces et répétées.
- déficit de l'immunité cellulaire et humorale.

Parmi les 83 enfants retenus, le dosage de l'ADA a été effectué chez 55 enfants. Mais ce n'est que chez 22 malades que l'on dispose d'un dosage de l'activité érythrocytaire selon une méthode fiable, et d'une étude clinique et biologique complète. C'est à partir de ce groupe de 22 enfants, que l'étude du déficit en ADA est réalisée à Albany.

Aux résultats de ce travail, s'ajoutent ici :

- les résultats de l'enquête menée auprès de différents cosignataires de ce congrès.
- Les observations récentes (1, cas personnel).
- les données physiopathologiques récentes.

ETUDE CLINIQUE

I - FREQUENCE DU DEFICIT EN ADA PARMI LES DIC

La fréquence du déficit en ADA dans la population générale n'est pas connue avec précision; elle est probablement très faible. A l'inverse, parmi les DIC, le pourcentage de déficit en ADA est assez élevé (de l'ordre de 25 à 50%), comme permettent de le penser les faits suivants:

A - Les DIC avec déficit en ADA connu

Parmi les 22 malades étudiés au cours du congrès d'Albany, 12 présentent un déficit en ADA associé au DIC. Ce résultat est à nuancer: on ne peut effectuer une statistique formelle à partir de ces chiffres car:

-l'enquête effectuée à ce congrès était orientée: le thème de la réunion de travail est le déficit en ADA; tous les auteurs ayant observé ce déficit y ont présenté leur malade; les 12 enfants répertoriés sont les seuls connus à cette date.

-Sur les 83 enfants atteints de DIC, présentés à ce congrès, 61 ont été éliminés bien qu'un dosage de l'ADA ait été effectué chez 33 d'entre eux.

Actuellement, une vingtaine de malades porteurs d'un déficit en ADA sont connus. Plusieurs n'ont pas encore fait l'objet de publication, et parmi les malades répertoriés au congrès d'Albany, certains (WSn° 42, 53, 54,) n'ont pas bénéficié d'une étude complète dans la littérature.

B - Les DIC avec déficit en ADA probable

D'autres études permettent d'apprécier la fréquence du déficit en ADA.

1° - Les études familiales

Ackeret (1) étudie les familles d'enfants décédés de DICS au cours de ces dernières années. Dans 9 familles étudiées, 3 couples parentaux sont hétérozygotes pour l'anomalie ADA.

- La famille B a perdu 3 enfants à l'âge de 6, 9 et 15 mois. Ces cas avaient été publiés sans que le déficit en ADA n'ait été diagnostiqué. (1, 62)
- La famille K a perdu un enfant.
- La famille Sch. a perdu une fille à l'âge de 5 mois et l'auteur publie l'observation de sa soeur jumelle (1).

2° - Etude des dossiers des malades décédés de DICS

Une enquête personnelle est en cours parmi les malades décédés en bas âge d'infections, à l'hôpital Debrousse, dans le service de Monsieur le Professeur Jeune au cours de ces dernières années.

Douze enfants sont retenus ; ils appartiennent à 12 familles différentes. Ils sont décédés dans un tableau évocateur de déficit immunitaire, et une étude anatomopathologique a été effectuée pour chacun d'entre eux. Les résultats de l'étude du thymus sont confrontés avec les données cliniques et radiologiques.

- Huit présentent les signes biologiques d'un DICS.
- Parmi ces 8 enfants, 4 sont éliminés en raison de critères cliniques (achondroplasie), et/ou anatomopathologiques (thymus absent, ou sans corpuscule de Hassal).
- 4 enfants sont atteints d'un DICS et présentent des signes anatomopathologiques compatibles avec le déficit en ADA. (thymus d'aspect hypotrophique mais corpuscules de Hassal présents). Parmi ces 4 enfants, on note que celle décédée le plus précocement, à l'âge de 3 mois, possède le thymus le plus gros (4 g). Aucun de ces enfants ne présente les signes radiologiques décrits dans le déficit en ADA.

L'étude familiale de l'activité de l'ADA dans la fratrie et ascendants de ces malades, n'est pas faite actuellement. Rien ne permet d'éliminer actuellement l'existence d'un déficit en ADA chez ces 4 enfants, parmi les 8 présentant les signes d'un DICS. La détermination de l'activité de l'ADA érythrocytaire dans les familles permettra de conclure.

On peut tirer de ces chiffres les enseignements suivants:

- l'étude d'Albany répertorie 12 déficits en ADA parmi 22 malades atteints de DIC. (45%)
- l'étude de Ackeret montre que sur 9 familles dont les enfants ont présenté un DICS, 3 présentent une anomalie de l'ADA (33%)
- l'étude personnelle montre que sur 8 enfants atteints de DICS, 4 sont susceptibles de présenter le déficit en ADA (inférieur à 50%)

Le pourcentage exact du déficit en ADA parmi les DICS pourra être étudié plus précisément ultérieurement, mais il ressort déjà de ces chiffres qu'il est probablement supérieur à 25%.

II - REPARTITION EN FONCTION DU SEXE

Le déficit en ADA semble présenter une légère prédilection pour les enfants de sexe féminin; parmi les 12 malades d'Albany, 7 filles et 5 garçons sont atteints. Sur 14 malades, (Albany, observation d'Ackeret, observation personnelle) 8 filles et 6 garçons sont atteints.

III - ETUDE SEMEIOLOGIQUE

Les signes cliniques sont ceux d'un déficit immunitaire combiné sévère, dominés par les épisodes infectieux.

A - Age des premières manifestations cliniques

Il est très variable: de la 2^{ème} semaine de vie (132, obs. pers.) à 2 ans (42).

B - Les signes cliniques

Les infections sont sévères et rebelles; ce sont des infections:

- de l'arbre respiratoire: infections chroniques ou récurrentes pulmonaires et des voies aériennes supérieures, 10 fois sur 14.
- des candidoses buccogénitales ou cutanées, 7 fois sur 14.
- des diarrhées chroniques, 6 fois sur 14.
- d'autres infections (méningites, otites....) 7 fois sur 14

Les autres signes :

- hépatomégalie, 3 fois sur 14.
- splénomégalie, 3 fois sur 14.
- absence d'adénopathie palpable chez tous les malades
- défaut de développement staturo-pondéral et psychomoteur, 13 fois sur 14.
- aspect dysmorphique du visage chez un malade. (70)

Les données cliniques ne diffèrent pas entre les groupes de CID avec et sans déficit en ADA étudiés à Albany. L'âge de début des manifestations, les signes observés sont identiques. L'évolution semble cependant être plus grave dans les SCID avec déficit en ADA. (9 décès sur 14)

D'autres constatations cliniques ont été effectuées chez certains de ces malades:

- mouvements limités des coudes et des genoux chez 1 malade (Lo's, observation non publiée, in 79).
- position foetale chez le malade décrit par Keightley (70)

ETUDE RADIOLOGIQUE

L'ombre thymique est absente sur la radiographie thoracique chez tous les malades décrits sauf un (42); une ombre thymique est présente chez cet enfant à l'âge de 7 mois mais a disparu à l'âge de 2 ans. Elle apparaît chez un malade (60) après traitement (93).

Des anomalies osseuses radiologiques sont mises en évidence chez plusieurs malades (84, 132):

- aspect évasé, élargi et légèrement concave de l'extrémité distale antérieure des côtes, visibles surtout sur les profils thoraciques, chez 7 des 14 malades.

- anomalies des os du bassin avec aspect élargi et carré des ailes iliaques, horizontalisation du toit du cotyle, ischion épais et concave. Cet aspect est retrouvé chez 5 des 14 malades.

Des anomalies voisines des côtes et du bassin, ont été décrites il y a plusieurs années (6) au cours d'autres affections, en particulier au cours d'achondroplasie, de dysplasie chondroectodermique, et de dystrophies thoraciques. Toutefois chez ces patients, les lésions radiologiques associées permettent de les distinguer d'un malade atteint d'un déficit en ADA. La constatation isolée d'une anomalie costale ne peut cependant être considérée comme spécifique du CID par déficit en ADA.

- d'autres signes radiologiques ont été décrits:

- ° aspect globalement clair des métaphyses des os longs.

- ° bandes claires métaphysaires au niveau des os longs, anormalement épaisses, ce qui permet de les différencier des lignes d'arrêt de croissance parfois observées chez les nourrissons au décours d'épisodes infectieux.

- ° platispondylie vertébrale, thoracique, et lombaire (5 fois sur 14) au cours de la période néonatale; platispondylie cervicale, une fois (Christophe)

- ° anomalies des contours des articulations postérieures costo-vertébrales et des apophyses transverses adjacentes; les extrémités costales postérieures sont étroites et plutôt légèrement concaves que convexes.

Ces anomalies osseuses radiologiques ne se rencontrent pas chez les malades possédant un CID avec ADA présent. Parmi les malades avec déficit en ADA, seuls ceux dont le déficit immunitaire est combiné et

sévère, possèdent de telles anomalies. Les enfants ayant des fonctions T ou B conservées, ne présentent pas de signe osseux.

-Le retard de l'âge osseux est important chez Christophe. Un tel retard a été signalé chez un malade (42) mais n'a pas été décrit dans les observations publiées.

ETUDE BIOLOGIQUE

I - ATTEINTE DES LYMPHOCYTES B ET DE L'IMMUNITE HUMORALE

A - Les immunoglobulines

La comparaison des données de laboratoire chez les patients avec et sans déficit en ADA, révèle quelques différences: les sujets atteints du déficit en ADA ont une tendance à une lymphocytopénie plus marquée, mais présentent une diminution en règle moins prononcée et plus tardive des immunoglobulines.

1° - Les immunoglobulines sériques

Elles sont parfois normales au début voire augmentées.

- Sur les 14 malades étudiés, (Albany, Ackeret, observ. pers.):

° les Ig G sont normales 6 fois sur 14 (dans 3 cas, elles traduisent la présence d'Ig G d'origine maternelle). Elles sont basses (inférieures à 200mg/100ml) 4 fois sur 14.

° les Ig M sont nulles ou très basses 8 fois sur 14. Mais 3 fois, une augmentation de leur taux est observée.

° les Ig A sont 9 fois nulles, et 4 fois les valeurs sont dans la limite normale.

- Chez Christophe, aux 22ème et 30ème jours, les Ig G et les Ig A sont normales, et les Ig M très élevées. Puis le taux des Ig sériques chute et est bas au 112ème jour.

2° - La production d'anticorps

Elle a été étudiée chez 7 malades: 3 fois elle est nulle, elle existe mais est faible chez les 4 autres enfants.

Christophe possède des anticorps dirigés contre le colibacille (1/100), au 40ème jour.

B - Le pourcentage des lymphocytes B

Il est en général très bas ou nul:

Sur 6 malades, 3 fois les cellules B sont absentes, 2 fois elles sont inférieures à 10%, et une fois normales.

Chez Christophe, le pourcentage des lymphocytes B est très bas, égal à 2%. (Normale = 10 à 32%)

II - ATTEINTE DES LYMPHOCYTES T ET DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

A - La lymphopénie

Parmi les malades étudiés, tous présentent une lymphopénie soit modérée (42), soit profonde. Elle est de constitution précoce, souvent observée dès la deuxième semaine de vie.

Chez Christophe, elle est évidente à partir du 57ème jour. La lymphopénie périphérique est précédée d'une lymphopénie médullaire, observée dès la 3ème semaine de vie.

B - Le pourcentage des lymphocytes T

Il est variable, en règle abaissé. Il est inférieur à 1% chez Christophe; chez 3 autres malades sur 5 étudiés, il est nul, une fois normal et une fois diminué.

C - Les capacités prolifératives lymphocytaires

Les réponses sont habituellement très abaissées:

- En présence de PHA: nulles chez Christophe; nulles 8 fois sur 12 autres malades étudiés, et diminuées dans les 4 autres cas.
- En culture mixte leucocytaire: les réponses sont nulles 4 fois, 4 fois diminuées, et une fois normales sur 9 malades étudiés.

III - LES AUTRES SIGNES BIOLOGIQUES

D'autres signes ont été notés chez différents malades en l'absence de toute tentative de greffe:

- une éosinophilie (42, observ. pers;)
- une anémie (26, observ. pers.)
- une tendance à l'hypoglycémie et à l'hypokaliémie (26)

FORMES CLINIQUES ET EVOLUTION SPONTANEE

L'ensemble des résultats cliniques et biologiques exposés ci-dessus met en évidence la grande variabilité des manifestations du déficit. L'âge de début, le type des infections et les signes biologiques, différent d'un malade à l'autre. Les signes radiologiques sont inconstants.

Pour cette raison, le tableau de début peut être extrêmement trompeur, et l'observation de Christophe illustre cette constatation. Il ne présente pas de lymphopénie, les taux d'immunoglobulines sont élevés, la réponse anticorps semble avoir été conservée et appropriée au début.

Schématiquement, on peut individualiser 2 grandes formes cliniques, entre lesquelles toutes les formes intermédiaires peuvent exister.

I - LE DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE AVEC DEFICIT EN ADA

Les manifestations cliniques sont habituellement précoces, et il existe une atteinte parallèle des fonctions des 2 lignées lymphocytaires. C'est uniquement dans cette forme que sont observées les anomalies radiologiques.

L'évolution en l'absence d'efficacité du traitement est rapidement fatale: sur 9 malades décédés (Congrès d'Albany), 6 le sont avant l'âge de un an.; 3 entre 1 et 2 ans.

II - LE DEFICIT IMMUNITAIRE AVEC DISSOCIATION DES ATTEINTES DES FONCTIONS B ET T

Le trouble prédomine habituellement sur les fonctions T, la fonction B pouvant demeurer longtemps sub-normale. (1, 42) On observe cependant au cours de l'évolution une atteinte progressive des fonctions humorales, parfois plusieurs mois après l'apparition des signes d'altération des fonctions T. Cette forme rejoint alors la précédente.

Le début tardif des troubles cliniques (42) ne semble pas influencer le cours de l'évolution: ainsi la malade de Giblett et Cohen (42) décède à l'âge de 4 ans dans un tableau infectieux, bien qu'elle n'ait présenté

aucun trouble clinique avant l'âge de 2 ans.

Certains auteurs (1) ont observé des malades classés comme déficit immunitaire à prédominance T, avec déficit en ADA. (79) Il est important de noter que le déficit d'un enzyme proche dans la voie des purines, la nucléoside phosphorylase, (43) semble se manifester par un déficit électif de l'immunité cellulaire. Un enfant présentant ce déficit est actuellement en vie et reçoit un traitement à la thymosine. De même, l'azathioprine (Imurel), agissant sur la voie des purines, déprime électivement les lymphocytes B, ne touchant que peu les fonctions B.

Toutes les formes intermédiaires semblent pouvoir exister, et la transformation dans le temps d'un déficit apparemment prédominant sur les fonctions T, en un déficit combiné est habituelle. L'évolution semble, en l'absence de traitement, défavorable dans tous les cas.

ANATOMOPATHOLOGIE =====

Une étude anatomopathologique a été effectuée chez 6 patients porteurs d'un déficit en ADA. (79) Des coupes de tissus provenant de 12 malades décédés de DICS sont étudiées en parallèle, mais les expérimentateurs ignorent les taux d'ADA de ces malades. Il ressort de cette étude que des différences existent entre les malades décédés de DICS avec ADA normale et ceux atteints d'une carence en ADA.

I - LE THYMUS

Le thymus des 6 malades atteints de DICS mais avec ADA normale présentent un aspect totalement indifférencié, embryonnaire. Les lobules thymiques sont formés de "rosettes" d'épithélium médullaire indifférencié sans aucun corpuscule de Hassal visible. Les vaisseaux intersticiels sont peu développés.

Dans le groupe des 6 malades porteurs du déficit enzymatique, le thymus est en place mais de petite taille: son poids est le plus souvent inférieur à 1 g. Il présente un aspect particulier, évoquant une involution: les lobules thymiques ont un aspect atrophique, mais possèdent un épithélium différencié en leur centre, constitué de larges cellules et des corpuscules de Hassal sont présents. Les vaisseaux de l'interstitium thymique ont un diamètre important. Dans certains cas, on trouve des cellules lymphoïdes (71); chez un malade (132) les corpuscules de Hassal sont présents mais incomplètement formés, et disposés en périphérie de plages de cellules épithéliales entourées d'un stroma fibreux, sans lymphocyte.

Ces constatations histologiques posent le problème d'une involution secondaire d'un système lymphoïde initialement normal. (1, 79) Divers arguments viennent appuyer cette hypothèse:

- chez un enfant (42), le thymus est radiologiquement visible à l'âge de 7 mois, puis disparaît avant l'âge de 2 ans.
- un thymus de 4,1 g (1) a été découvert chez un malade décédé ce qui est exceptionnel pour un SCID. Ackeret (1) étudie le thymus de plusieurs enfants décédés dans la même famille (famille B) et observe que l'aspect involué est d'autant plus prononcé que le décès est survenu plus tardivement.: chez 2 garçons décédés précocément,

(6 et 9 mois) les corpuscules de Hassal sont bien visibles; tandis que le thymus d'un 3ème enfant décédé à l'âge de 15 mois possède une structure plus involuée (1). Les parathyroïdes sont présentes.

II - LES ORGANES LYMPHOIDES PERIPHERIQUES

Ils présentent un aspect identique entre les 2 groupes de DICS (avec et sans ADA): on observe une atrophie des territoires :

- thymodépendants: zones paracorticales ganglionnaires et périartériolaires spléniques
- thymoindépendants: régions ganglionnaires corticales avec absence de centre germinatif visible.

Les ganglions sont de petite taille, les follicules lymphoïdes et les centres germinatifs sont absents. Ils se composent essentiellement de canaux lymphatiques et vasculaires noyés dans un stroma réticulaire. (132) On note une déplétion lymphocytaire, mais les plasmocytes sont présents chez certains malades (1). Un parallèle doit être effectué entre ces constatations histologiques et les données cliniques chez ces malades: le taux des Ig est sub-normal mais les réactions anticorps spécifiques absentes (1).

La rate est habituellement de taille normale; les zones périartériolaires spléniques sont dépeuplées, et on ne trouve pas de corpuscules de Malpighi chez un malade (132)

Les organes lymphoïdes intestinaux ont été étudiés chez Christophe après biopsie de l'angle duodéno-jéjunal. L'étude histologique (D^r Gilly) montre un aspect d'atrophie sub-totale et un chorion dépourvu d'infiltration. L'étude en immunofluorescence objective le dépeuplement lymphoïde (D^r Bouvier, laboratoire d'anatomopathologie, Hôpital Debrousse, D^r Gilly)

Chez un autre malade (132) des constatations analogues sont effectuées, avec absence de lymphocytes et de plasmocyte, absence de plaques de Peyer, et absence de follicules lymphoïdes dans l'appendice.

III - MECANISME DE L'INVOLUTION THYMIQUE

L'étude histopathologique du thymus (1, 79, 132), la persistance de réponses immunitaires, fréquente dans la période néonatale (126), le nombre de cellules T et B normales chez un malade, (126) puis la disparition progressive de ces cellules sont des éléments évoquant une involution du système lymphoïde. L'existence de plasmocytes et de cellules T et B différenciées chez certains malades (1) amène à penser que le déficit porte d'abord sur la prolifération lymphocytaire et non sur la différenciation (1).

- Le mécanisme exact de cette "involution" n'est pas encore bien défini. Il semblerait que durant une partie de la gestation, un système lymphoïde satisfaisant se constitue; l'involution survient ultérieurement: le fait que l'ombre thymique radiologique ait disparu après l'âge de 7 mois chez une enfant (42) est en faveur de cette théorie.

L'apport exogène d'ADA employé comme méthode thérapeutique par Trotta (126) semble provoquer l'arrêt de cette involution: la malade traitée acquiert une restauration satisfaisante des fonctions immunitaires, et une ombre thymique apparaît sur les radiographies thoraciques.

On peut supposer que la constitution d'un système lymphoïde satisfaisant au cours de la gestation est lié à un apport d'ADA maternel.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de DICS doit être évoqué devant des constatations d'ordre clinique : l'existence d'infections variées rebelles et répétées au cours des premiers mois de la vie, et l'hypotrophie sont les signes d'appel habituels. La constatation de décès antérieurs dans la fratrie, dans un tableau analogue, est un élément de grande présomption.

Le diagnostic de DICS est affirmé sur des données biologiques et paracliniques; il s'appuie sur un bilan immunologique qui précise le degré de l'atteinte des fonctions immunitaires. La radiographie thoracique objective l'absence d'ombre thymique; des anomalies osseuses associées peuvent être recherchées.

Le diagnostic de DIC avec déficit en ADA repose sur la détermination de l'activité de l'ADA érythrocytaire, qui est trouvée effondrée. Il peut être effectué de façon précoce en raison de la possibilité de la recherche antenatale de l'activité de l'ADA sur les cultures de cellules amniotiques. Un dépistage systématique à la naissance est actuellement effectué aux Etats-Unis et à Lyon. Ce problème de la détection des homozygotes est développé au cours de l'étude génétique.

Les méthodes de dosage de l'activité de l'ADA, permettant le diagnostic, sont actuellement bien codifiées, et on peut en distinguer 3 types.

- Les méthodes spectrophotométriques:

° la méthode de Kalckar (68) est la plus ancienne (1947), elle est fondée sur la mesure de la variation de l'absorbance à 265nm liée au dégagement de NH_3 lors de la formation de l'inosine.

° la méthode de Hopkinson est la plus employée. Elle est plus sensible que la précédente, elle a été décrite à propos de l'observation de Christophe. Elle est fondée sur la variation de l'absorbance à 293nm lors de la production d'acide urique, lorsque la réaction se poursuit. (63)

- Les méthodes radioisotopiques:

Elles sont fondées sur la mesure de la radioactivité de la ^{14}C inosine, formée à partir d'adénosine marquée. Elles ont été décrites par M.S. Coleman (17). Ces sont des méthodes sensibles, mais elles nécessitent une séparation de l'inosine et de l'adénosine marquées, par chromatographie

sur papier (17) ou sur colonne (65), ou par électrophorèse (127).

Une méthode radioisotopique a été employée chez Christophe pour les dosages de l'activité dans les leucocytes et les lymphocytes.

-Les méthodes automatisées

Elles ne sont pas encore de pratique courante.

° L'une est destinée à la détermination de l'ADA sérique (35) Elle est fondée sur la variation de l'absorbance à 340nm, liée à la formation de NAD, à partir de NADH en présence d'oxoglutamate.

° L'autre est destinée à la détermination de l'ADA sérique et érythrocytaire (125). Elle est fondée sur une réaction colorée du NH_4 formé en milieu acide, en présence de iodomercurate de potassium. (réaction de Nessler, 1957). La réaction est mesurée par photométrie.

Ces techniques de dosage quantitatif permettent le diagnostic du déficit en ADA, ce sont les seules qui permettent également de dépister l'hétérozygotisme chez les sujets ne présentant pas de manifestation clinique.

T H E R A P E U T I Q U E

Trois méthodes thérapeutiques ont été employées chez les enfants porteurs d'un déficit en adénosine déaminase:

- La greffe médullaire à partir d'un donneur HL-A et LD compatible.
 - La greffe de foie foetal associée ou non à une greffe thymique et à l'administration de facteur transfert.
- Les transfusions répétées de sang frais irradié.

L'apport d'uridine ou d'un autre nucléotide pyrimidique, ne peut être envisagé: l'uridine ne restaure pas in vivo les capacités prolifératives lymphocytaires (86, 93) bien qu'elle s'oppose à l'action toxique cellulaire de l'adénosine.

I - LA GREFFE MEDULLAIRE

A - L'indication

Elle est formelle lorsqu'il existe un donneur HL-A, LD identique, pour les enfants présentant un DIC..

L'identité LD est indispensable: les cultures mixtes entre les lymphocytes du donneur et les lymphocytes bloqués par la mitomycine, du receveur, restent sans prolifération. Aucun résultat favorable à long terme n'est obtenu lorsque l'identité LD entre donneur et receveur n'est pas respectée.

L'identité HL-A semble par contre moins indispensable: certains malades ont été reconstitués malgré l'absence d'histocompatibilité avec le donneur (21, 37).

L'identité HL-A et LD n'est habituellement trouvée que dans la fratrie du malade. Les conditions étaient remplies entre Christophe et sa soeur Katia, choisie comme donneur.

B- La réalisation de la greffe

Le prélèvement médullaire s'effectue chez le donneur, sous anesthésie générale, en milieu aseptique, par de multiples ponctions. La réaction du greffon contre l'hôte peut être minimisée en évitant la contamination du prélèvement par des lymphocytes circulants immunocompétents stimulables. Dans ce but, la technique du "Sneak in", des petits prélèvements multiples, a été utilisée chez Christophe.

L'administration des cellules au receveur est rapide; après héparinisation, le prélèvement est injecté par voie intraveineuse, plus rarement par voie intrapéritonéale, à travers un filtre de perfusion pour éviter le passage d'esquilles osseuses.

C- Les suites de la greffe

1° - Pour le donneur

Les suites sont simples: le prélèvement représente moins de 5% du pool de cellules médullaires d'un enfant de 5 ans. (27) Certains (27) préconisent cependant une transfusion au donneur, de son propre sang, prélevé une semaine auparavant.

2° - Pour le receveur

La réaction du greffon contre l'hôte (GVHR) et l'infection, sont les 2 risques existant au cours des semaines suivant la transplantation; la date de survenue est variable: de une semaine à deux mois.

a- La réaction du greffon contre l'hôte

α- Le tableau clinique
.....

Il associe:

- Une éruption cutanée, maculo-papuleuse, morbilliforme ou érythémateuse. Elle peut s'accompagner d'alopécie. Elle correspond histologiquement à une dégénérescence vacuolaire des cellules basales de l'épiderme et est suivie de desquamation.
- Une diarrhée, liée à l'atteinte histologique de l'épithélium intestinal.
- Une hépatomégalie avec élévation des transaminases, parfois accompagnée d'ictère et d'hypoglycémie.
- Une splénomégalie
- L'apparition de polyadénopathies
- Un tableau neurologique dans les formes aiguës, avec fausses routes alimentaires, que certains auteurs (101) estiment lié à l'hypoglycémie.
- Dans les formes sévères, l'atteinte de l'état général, avec fièvre et amaigrissement, est de règle.

β-Le tableau biologique

Il se manifeste par:

- Une élévation des phosphatases alcalines et des transaminases, et une hypoglycémie.
- Une éosinophilie fréquente, accompagnée parfois de neutropénie ou d'une anémie hémolytique avec test de Coombs positif. Une aplasie médullaire avec pancytopenie peut être observée.

γ-L'évolution

L'intensité et l'évolution de la GVHR sont liées à la compatibilité du receveur.

-La GVHR aigue

Tableaux clinique et biologique sont inquiétants

Elle se manifeste lorsque le donneur et le receveur ne sont pas LD compatibles, et conduit à une évolution fatale.

En cas de GVH sévère, survenant après greffe, sans identité HL-A un traitement immunodépresseur est indiqué, mais il compromet les chances de prise de la greffe.

-La GVHR sub-aigue

Elle est fréquente lorsque les compatibilités entre le donneur et le receveur ont été respectées.

Les manifestations en sont très atténuées, et se résument parfois à des signes biologiques sans manifestation clinique. L'évolution en est favorable et ne nécessite pas de traitement.

Chez Christophe, la GVHR après la première greffe, s'est signalée par une fébricule avec hépatosplénomégalie, une éruption maculopapulaire fugace et l'apparition d'adénopathies. Une éosinophilie sanguine accompagne ces manifestations cliniques; elle va persister et semble être devenue chronique en l'absence de signe clinique.

b-L'infection

C'est un risque majeur: expérimentalement, l'animal "germ free" ne présente pas de GVHR fatale (37). La restauration des réactions immunitaires après greffe, s'accompagne souvent d'une aggravation des signes infectieux.

Le contrôle de l'infection est nécessaire à la réalisation correcte de la greffe avec:

- le traitement de toute infection avant et après greffe.
- l'isolement du malade en chambre stérile et la surveillance bactériologique. Une antibiothérapie systématique n'est pas indiquée, seul se justifie un traitement préventif vis à vis du pneumocystis carinii. Christophe a été isolé dès son entrée à l'hôpital Debrousse. Il a été placé dans un lit sous flux laminaire deux semaines avant la première greffe, et ne l'a pas quitté jusqu'à son départ de l'hôpital.
- une surveillance bactériologique constante a été effectuée par des prélèvements chez l'enfant et en différents endroits de la chambre.

D- Les critères de la reconstitution immunologique (37, 21, 114)

La restauration des fonctions immunitaires s'apprécie sur des signes cliniques et biologiques.

1° - Les signes cliniques

L'amélioration de l'état général avec augmentation du poids et de la taille est précoce. Elle permet de rattraper l'hypotrophie habituelle chez ces malades.

La résolution de l'état infectieux est un élément important pour juger de la prise de greffe.

Depuis la greffe, Christophe a acquis une taille et un poids normaux; il n'a présenté aucune infection inquiétante; il a rattrapé d'autre part le retard psychomoteur qu'il présentait; c'est actuellement un enfant normal sur le plan affectif. L'âge osseux s'est normalisé plus tardivement.

2° - Les signes biologiques

L'apparition des fonctions immunitaires est progressive. Elle peut être incomplète, transitoire se limitant à une réaction de GVH, ou ne pas se manifester. Elle débute habituellement au cours du premier ou du 2ème mois suivant la greffe, mais une reconstitution immunologique complète n'est obtenue qu'après plusieurs mois à un an. Plusieurs greffes sont parfois nécessaires avant l'obtention de réponses immunitaires satisfaisantes.

Chez Christophe, la reconstitution immunologique débute au cours du premier mois :

- l'élévation des Ig G se manifeste dès le 28ème jour.

- Les Ig M apparaissent à l'immunoélectrophorèse au 64ème jour.

- Les Ig A s'élèvent au 56ème jour, les Ig E au 232ème jour.

- Il existe un constituant monoclonal gamma G kappa qui disparaît progressivement après le 230ème jour. Une telle protéine monoclonale est fréquemment observée après greffe médullaire; le mécanisme en est inconnu.

- la synthèse des anticorps débute au cours du 2ème mois: les allo-hémagglutinines antiB apparaissent au 78ème jour. Des anticorps dirigés contre les antigènes bactériens se manifestent à partir du 71ème jour. Une production d'anticorps après vaccination, est effective au 232ème jour.

- une élévation fugace du nombre des lymphocytes se manifeste après la première greffe. Elle est franche et durable après la seconde greffe. (164ème jour)

- le pourcentage des lymphocytes B et T est devenu normal au 28ème jour. Cependant en raison de la persistance d'une lymphopénie, leur nombre absolu n'est normal qu'après la 2ème greffe, au 169ème jour.

- les réponses prolifératives aux mitogènes apparaissent tardivement. La réponse à la Con A apparait la première et est normale au 232ème jour. La réponse au PWM est normale actuellement, mais celle à la PHA est encore faible.
- les tests cutanés à la candidine sont positifs dès le 29ème jour. Une sensibilisation au DNFB est obtenue au 169ème jour.
- le repeuplement lymphoïde médullaire est lent; un aspect mature des cellules apparait mais leur nombre est encore faible 5 mois après la greffe.

E- L'ADA après greffes

Plusieurs auteurs ont observé la présence d'une activité résiduelle de l'ADA dans les lymphocytes, les cellules spléniques, les fibroblastes, avant greffe (16, 56, 57, 60).

Une augmentation de l'activité de l'ADA après greffe dans les lymphocytes et dans le sérum de plusieurs malades a été mise en évidence. (42) Une augmentation de l'activité érythrocytaire n'a jamais été observée en dehors d'un chimérisme.

Chez Christophe, une augmentation de l'activité dans les leucocytes et les lymphocytes a été mise en évidence. L'augmentation de l'activité dans les cultures de fibroblastes observée chez cet enfant, n'a jamais été décrite par ailleurs.

F- Les résultats à long terme

Parmi les 14 malades publiés dans la littérature;

- L'un, le jeune !Kung Boy est en bonne santé en l'absence de traitement. (66)
- 2 sont décédés avant la mise en oeuvre d'une thérapeutique.
- Une 4ème a subi plusieurs tentatives thérapeutiques mais est décédée à l'âge de 4 ans (42); les modalités exactes des thérapeutiques et de l'évolution chez cette enfant ne nous sont pas connues.
- Une 5ème a reçu 3 greffes médullaires, la mère ayant été choisie comme donneur. Elle reçoit $1,9 \times 10^6$ cellules par kilo de poids lors de la 3ème greffe. Elle décède d'une infection à cytomégalovirus malgré un début correct de prise de greffe, et l'apparition de fonction humorale. Cette enfant avait reçu auparavant une greffe de foie et de thymus, et un traitement par le facteur transfert qui n'avaient été suivis d'aucune amélioration clinique ou biologique (42)
- Les 3 enfants décrits par Parkman et coll. (86) ont reçu une transplantation médullaire. 2 présentent une reconstitution immunologique correcte et sont en bonne santé, respectivement 43 et 41 mois après administration de 5×10^7 cellules médullaires par kilo de poids par voie intraveineuse. La 3ème est décédée à l'âge de 19 mois, malgré 3

greffes médullaires, la dernière apportant $10 \cdot 10^7$ cellules par kilo de poids. Un début de reconstitution avait été obtenu entre la 2ème et la 3ème greffe.

- Les 2 malades décrits par Trotta et coll. (126) sont en bonne santé et bien reconstitués, l'un après 7 greffes, l'autre après 4 greffes médullaires.

- Christophe présente une reconstitution immunologique satisfaisante, et est en bonne santé 24 mois après la première transplantation. Il a reçu 2 greffes médullaires à 3 mois d'intervalle, apportant respectivement $15 \cdot 10^7$ et $13 \cdot 10^7$ cellules par kilo de poids par voie intraveineuse.

Au total, parmi les 7 malades publiés ayant bénéficié de cette thérapeutique, 5 sont en vie et présentent une reconstitution immunologique correcte avec un recul supérieur à 2 ans. Les 2 autres n'ont manifesté qu'une amélioration transitoire.

II - LA GREFFE DE FOIE FOETAL

A-Indications et résultats

Elle a été employée, en l'absence de donneur HL-A et LD identique, soit seule, soit associée à une greffe de thymus et à l'administration de facteur transfert, chez 3 des malades décrits.

Le premier (42) n'a pas été amélioré par la greffe de foie foetal et de thymus et le traitement par le facteur transfert. Aucune manifestation clinique ou biologique de reconstitution immunitaire n'étant apparue, il reçoit par la suite 3 greffes médullaires et décède malgré un début de reconstitution.

Le second reçoit à l'âge de 3 mois, $2,5 \cdot 10^8$ cellules hépatiques d'un foetus âgé de 8 semaines, par voie intrapéritonéale. (71) Une reconstitution immunologique correcte est obtenue en 1 an. L'emploi de cellules provenant d'un foetus très jeune est un élément important pour l'obtention d'une bonne reconstitution. Le résultat acquis chez cet enfant est très encourageant, lorsqu'il développe un syndrome néphrotique et décède à l'âge de 18 mois.

Le 3ème (1) reçoit $16 \cdot 10^8$ cellules provenant du foie d'un foetus de 12 semaines., par voie intraveineuse, et une greffe de thymus. 18 mois après la transplantation, l'enfant est en bonne santé, et ses fonctions immunitaires normales.

B-Conclusion

Parmi les 3 enfants décrits, ayant bénéficié d'une greffe de foie foetal:

- Le premier n'a pas manifesté de signe de prise de greffe (42).
 - Chez les deux autres, (1, 71), une reconstitution immunologique est obtenue, avec un recul de 18 mois pour l'un, de 12 mois pour l'autre. Dans les 2 cas, des lymphocytes avec une activité de l'ADA, apparaissent dans le sang périphérique après greffe.
 - Le premier des deux, décrit par Keightley (71), présente un chimérisme lymphocytaire: les lymphocytes proliférant in vitro, sont ceux du donneur.
- L'étude anatomopathologique des tissus de ce malade, après prise de greffe, montre des ganglions contenant des follicules primaires et des centres germinatifs. L'appendice est peuplé de nombreux lymphocytes et plasmocytes, portant des Ig M, des Ig G, et des Ig A. Le thymus pèse moins de 1 g, mais les vaisseaux sanguins, de diamètre important lui donne un aspect involué.

III - LES TRANSFUSIONS DE SANG IRRADIÉ

A - Les bases théoriques

L'addition d'ADA d'origine intestinale ou érythrocytaire, à des cultures de lymphocytes de malade, restaure leur capacités de prolifération rapide en présence de mitogènes. (60, 93) L'ADA agit comme un stimulant de la prolifération et non comme un mitogène, car les cultures en présence d'ADA mais non stimulées, prolifèrent lentement.

L'uridine qui s'oppose aux effets toxiques de l'adénosine, est incapable de restituer à ces cellules des capacités de prolifération rapide en présence de mitogène. (126, 86)

Ces résultats amènent à penser que l'apport d'ADA exogène chez un malade pourrait restaurer ses fonctions immunitaires. Ils montrent en outre que des populations lymphocytaires sensibles aux mitogènes, existent chez les malades. L'ADA purifié étant habituellement extrait des érythrocytes, l'apport d'ADA sous forme de transfusions de globules rouges est envisagé chez un enfant.

B - L'emploi thérapeutique

Cet enfant (60, 93) reçoit un apport d'ADA exogène sous la forme de transfusions répétées de sang déleucocyté congelé et irradié. Ces transfusions sont effectuées chaque mois (JF^r Hirschhorn, comm. pers.) Après la 1ère transfusion, l'activité de l'ADA érythrocytaire dans le sang périphérique s'élève rapidement et persiste pendant 2 semaines.

Des réponses immunitaires satisfaisantes sont obtenues, et une ombre thymique apparaît sur les radiographies thoraciques. Avec 15 mois de recul, l'enfant est en bonne santé.

C-Discussion

Cet apport d'ADA thérapeutique apparaît très satisfaisant, bien qu'un seul enfant en ait à ce jour bénéficié. Cette méthode peut présenter des risques transfusionnels, mais elle est plus facile à mettre en oeuvre que les greffes.

Elle semble sûre, à condition d'éliminer ou d'inactiver tous les lymphocytes des transfusions. Afin d'éviter tout risque d'immunisation il est nécessaire d'utiliser le sang de donneurs présentant la plus large compatibilité possible dans les groupes érythrocytaires avec le receveur.

Elle présente néanmoins un inconvénient important: il s'agit d'un traitement "substitutif" et tout amène à penser qu'il doit être poursuivi indéfiniment.

Il serait intéressant de savoir si cette thérapeutique peut être proposée en association avec une transplantation:

-lorsqu'il existe un donneur compatible pour une greffe médullaire il semble difficile de proposer un traitement qui devra être poursuivi pendant des années. Il paraît impossible dans ce cas d'employer d'emblée une méthode transfusionnelle qui, en restaurant les fonctions immunitaires, compromettrait les chances d'une prise de greffe à court terme. Nous ne savons pas combien de temps peuvent durer les réponses immunitaires après l'arrêt des perfusions.

-Deux indications existent pour cette thérapeutique transfusionnelle: l'absence de donneur compatible pour une transplantation et l'absence de prise de greffe.

-Une 3ème indication pourrait être posée: l'emploi des transfusions après prise de greffe; le malade ayant bénéficié d'une thérapeutique transfusionnelle est le seul qui ait une ombre thymique visible après traitement sur les radiographies; l'apport exogène d'ADA pourrait peut être permettre l'apparition de fonction thymique personnelle chez les malades partiellement reconstitués.

Le recul manque pour pouvoir juger de l'emploi de cette thérapeutique. Il faut signaler cependant que le malade en bénéficiant actuellement est celui chez qui un diagnostic antenatal a été effectué, qu'il a été isolé très précocément, que les seules infections qu'il ait présenté sont liées à une anomalie du tractus urinaire, et que cette condition est peut être un élément favorisant pour la bonne réussite de ce traitement.

Le pronostic rapidement fatal à brève échéance en l'absence de traitement, est nettement amélioré par les thérapeutiques employées. Des greffes médullaires ont été effectuées avec succès chez 5 enfants. Un malade est reconstitué immunologiquement et est en bonne santé après greffe de foie foetal. Un enfant bénéficie actuellement d'une thérapeutique transfusionnelle. . .

REPARTITION DE L'ADA DANS L'ORGANISME

L'ADA est une enzyme intervenant dans le métabolisme des purines. C'est une aminohydrolase qui assure la déamination de l'adénosine en inosine. (aminohydrolase EC n°3, 5, 4, 4) (schémas 1 et 2) Elle a été décelée dans les érythrocytes par Conway et Cöoke en 1939 (19).

Elle est présente dans la plupart des tissus, mais avec des variations qualitatives et quantitatives. Ses propriétés ont été étudiées chez différentes espèces (10): animaux, plantes et microorganismes. Des préparations homogènes de l'enzyme ont été obtenues à partir d'un grand nombre de tissus. L'isolement de l'enzyme purifiée s'effectue le plus souvent à partir de lysat érythrocytaire.

L'application de techniques électrophorétiques à l'ADA purifiée, issue de préparations de cellules intestinales et du sérum, a montré l'existence de formes moléculaires différentes de l'enzyme. Des constatations identiques ont ensuite été effectuées au cours de l'étude de l'ADA dans différents extraits tissulaires (10).

I - LES MOYENS D'ETUDE

A - L'électrophorèse

Elle permet la séparation des isozymes de l'ADA, et à ce titre la détermination des phénotypes enzymatiques.

1° - L'électrophorèse en gel d'amidon

a - La méthode de Spencer (112)

C'est la plus employée; il s'agit d'une électrophorèse horizontale à 4°C, effectuée sous une différence de potentiel de 3 volts pendant 17 heures, en présence de tampon phosphate à pH=6, 5 ou de tampon citrate à pH = 5.

L'originalité de la méthode est due à la révélation des sites enzymatiques par la formation de formazan bleu, à partir de la réaction de réduction du MTT sel de tétrazolium en présence de PMS. (Phénazine métho sulfate). Cette technique de révélation a été décrite à propos de l'observation

de Christophe.

b-Autres techniques

D'autres méthodes de coloration de l'ADA migrée ont été employées, mais sont moins sensibles:

- les techniques de coloration proteique standard ne sont plus utilisées. (Cori 1967)
- la technique de Brady utilise le virage du rouge phénol pour déceler la modification du pH due au dégagement de NH_3 lors de la formation d'inosine. (10)

2°-Electrophorèse sur acétate de cellulose (73, 108)

Elle a été décrite au cours de l'observation de Christophe. C'est une méthode plus rapide que les précédentes.

B-Chromatographie

Elle permet de déterminer le poids moléculaire des isozymes de l'ADA. (34, 58, 97); la chromatographie sur colonne est la plus fréquemment employée. (75, 33, 34, 58). La chromatographie en couche mince à 2 dimensions sur polyéthylène imine cellulose (97) est parfois utilisée. Les techniques chromatographiques peuvent être appliquées à différents lysats cellulaires, aux hémolysats non purifiés ou partiellement purifiés (Hémoglobine free) ou à l'ADA purifiée sur colonne de calcium gel phosphate. (3)

II - Les différentes formes moléculaires de l'ADA

A - Dans les tissus animaux

L'étude du poids moléculaire de l'enzyme isolée à partir de différents tissus animaux met en évidence 3 formes enzymatiques, désignées par A, B, et C. Elles correspondent respectivement à des poids moléculaires de 200 000, 100 000, et 35 000. (Ma et Fischer, 1968) Chez les mammifères supérieurs, la forme B est absente.

B - Répartition tissulaire de l'ADA chez l'homme

L'activité de l'ADA est particulièrement élevée dans les lysats de tissu splénique, dans les érythrocytes, dans les lysats de cellules duodénales et de l'intestin grêle. (33, 75, 99) Elle est présente dans tous les tissus de l'organisme.

Elle est élevée dans les organes lymphoïdes, et on peut noter

qu'elle augmente avec le nombre des plasmocytes et la concentration en anticorps, dans la lymphe efferente d'un ganglion régional après stimulation antigénique. (52)

1° - Dans les érythrocytes

L'enzyme de faible poids moléculaire est seule présente au niveau des érythrocytes. Elle est désignée par le sigle "RBC-ADA" ("red blood cell ADA") (3, 33, 85) Son poids moléculaire est de 33 000 à 34 000 selon les auteurs. Il correspond à la forme C des tissus animaux.

2° - Dans les tissus

Dans les cellules des différents tissus de l'organisme, 2 formes de l'enzyme sont mises en évidence (4).

-l'une possède une mobilité électrophorétique et un polymorphisme génétique identique à ceux de l'isozyme érythrocytaire. (33) Il possède d'autre part le même poids moléculaire (34 000) (33, 34) et la même réactivité des groupements sulfhydryls (33).

-l'autre se présente comme un groupe hétérogène selon les tissus: 5 isozymes sont isolés (33) et désignés par a, b, c, d, et e. L'isozyme a n'est trouvé que dans le lysat de tissu pulmonaire et hépatique; l'isozyme e est isolé dans les extraits rénaux et intestinaux; les isozymes b, c, d, sont largement distribués.

Cette ADA désignée par "ADA tissulaire", est différente du "RBC-ADA" quant à la réactivité de son groupe sulfhydryl, et au poids moléculaire: les isozymes b, c, et d possèdent un poids de 280 000. L'isozyme e a un poids moléculaire de 440 000 (33). Aucun isozyme tissulaire spécifique n'est isolé au niveau des lymphocytes B circulants normaux. (Hirschhorn, Branco in 58)

C- Origine des différences structurales de l'ADA

Les particularités structurales de l'ADA au niveau de chaque tissu sont d'abord interprétées comme de nature isoenzymatique et liées à la présence de plusieurs gènes responsables (33). Puis la purification des isozymes tissulaires met en évidence l'absence de différence d'activité entre les composés de faible et de haut poids moléculaire.

1° - Interconversion entre les différentes formes de l'ADA

Ressler, en 1969, observe que la conversion de l'ADA de haut poids moléculaire en ADA de plus faible poids moléculaire peut être obtenue à partir de lysat cellulaire splénique en augmentant la température à 60°C. D'autre part la transformation d'un isozyme de haut poids moléculaire en une forme de faible poids moléculaire (présumée RBC-ADA) peut être obtenue par action de la guanidine.

En 1972, (4) un "facteur de conversion", labile à la chaleur, est isolé à partir d'extraits cellulaires pulmonaires: la transformation d'un isozyme de faible poids moléculaire en un isozyme de haut poids moléculaire peut être obtenue par incubation avec le surnageant d'un lysat cellulaire pulmonaire.

Cette étude suggère que l'interconversion entre les différentes formes d'ADA se produit sous l'influence de facteur tissulaire. En 1973, Nishihara (82) isole une protéine de poids moléculaire 130 000 capable d'induire cette interconversion. Ce phénomène suggère que les 2 formes de l'ADA présentes chez l'homme sont des agrégats différents d'un même "précurseur" (82).

2° - Mise en évidence d'une unité catalytique commune.

L'incubation de RBC-ADA avec des extraits tissulaires de foie de rein, de fibroblastes d'un sujet atteint de déficit en ADA, provoque l'apparition d'un isozyme tissulaire; (56, 57) Celui-ci possède la mobilité électrophorétique de l'isozyme habituellement trouvé dans les tissus sains correspondants à chaque culture. D'autre part le polymorphisme génétique du RBC ADA utilisé apparaît au niveau de l'isozyme produit. Aucune diminution d'activité n'est observée au cours de cette conversion.

Il existe une unité catalytique commune entre le RBC-ADA et l'ADA tissulaire; le fait que les groupements sulfhydryls soient inaccessibles dans la forme de haut poids moléculaire pourrait être le résultat d'une aggrégation avec les facteurs de conversion.

3° - Etude de l'ADA lymphocytaire au cours de la stimulation mitogénique

Au cours de la stimulation par la PHA ou la Con A, des lymphocytes humains du sang périphérique, l'isozyme tissulaire de haut poids moléculaire disparaît au profit du RBC-ADA. (58) Cette transformation ne se produit pas au cours de la stimulation par le PWM. Celui-ci stimule des sous populations lymphocytaires B, et il semble que les lymphocytes B normaux ne contiennent pas de forme tissulaire spécifique de l'ADA. (58)

De nombreux facteurs varient au cours de la stimulation par les mitogènes: le pH, les concentrations de métabolites, la densité cellulaire. Il est possible que l'une de ces variables soit le facteur de conversion des isozymes de l'ADA.

Il existe donc une interconversion entre les diverses formes de l'ADA, fonction de l'activité de la cellule. Il semble s'agir d'un mode de régulation: l'isozyme de haut poids moléculaire, le plus stable (56, 5), serait une forme de stockage, tandis que le RBC-ADA serait la forme active de l'enzyme dans les tissus.

III - L'ISOZYME TISSULAIRE AU COURS DU DEFICIT

Le déficit érythrocytaire s'accompagne d'une activité tissulaire absente ou très réduite. Un taux résiduel est cependant parfois observé dans certains tissus (sérum, lymphocytes, fibroblastes).

Un enzyme tissulaire mutant est mis en évidence chez 4 de ces malades dans des cultures de fibroblastes (57, 61). Il possède une mobilité électrophorétique altérée et une stabilité à la chaleur augmentée. Son poids moléculaire est identique à celui de l'enzyme habituellement trouvé dans le tissu.

Les auteurs émettent l'hypothèse d'une mutation génique, provoquant la substitution d'un amino-acide dans l'unité catalytique. Leur observation leur fait écarter l'hypothèse d'une altération primaire du facteur d'interconversion de l'ADA (127). L'apparition d'une affinité plus grande de l'unité catalytique pour le facteur de conversion, pourrait maintenir l'ADA dans une forme de haut poids moléculaire, stable à la chaleur.

Van der Weyden isole un enzyme tissulaire splénique chez un malade atteint de déficit en RBC-ADA. L'activité de l'enzyme splénique était réduite à 0,5% de la normale. L'analyse en sédimentation du lysat splénique homogénéisé révèle la présence d'une quantité plus importante de l'enzyme (2,2% par rapport aux contrôles). Cette enzyme possède le même coefficient de sédimentation que l'une des espèces moléculaires observées dans le tissu splénique normal. Mais l'activité en est réduite.

Conclusion

L'évidence d'une unité catalytique et celle d'une "mutation" enzymatique permettent d'attribuer à un germe unique le codage des différentes formes enzymatiques de l'ADA. L'altération de ce gène serait responsable de la production d'une molécule anormale en faible quantité, plutôt que de l'absence totale de l'enzyme. La constatation d'un taux résiduel de l'ADA tissulaire chez de nombreux malades, en dépit de l'absence totale d'enzyme érythrocytaire, pourrait être due à la plus grande stabilité de la molécule de haut poids moléculaire (61). Une affinité plus grande de l'unité catalytique pour le facteur de conversion pourrait maintenir l'ADA dans une forme de haut poids moléculaire, stable à la chaleur. (61)

ETUDE GÉNÉTIQUE

=====

La transmission des phénotypes de l'ADA se fait selon un mode autosomique. Le déficit en ADA est génétiquement transmis. Les études familiales portent à la fois sur l'expression du phénotype de l'ADA et sur la recherche de l'hétérozygotisme de certains membres des familles de malade. Une consanguinité est souvent trouvée entre les parents des sujets homozygotes (1, 42).

I - LE PHÉNOTYPE DE L'ADA

Le polymorphisme de l'ADA chez l'homme a été mis en évidence par Osborne et Spencer en 1968(85).

A - Les phénotypes de l'ADA de faible poids moléculaire

Les techniques électrophorétiques appliquées aux hémolysats ont permis de montrer l'existence de différents phénotypes du RBC-ADA. En 1968, (112) la présence de 2 formes d'ADA de mobilité électrophorétique différente est découverte. Ces isozymes érythrocytaires sont désignés par ADA 1 et ADA 2. Les études familiales objectivent la transmission autosomique des 2 isoenzymes et décèlent la présence de sujets hétérozygotes ADA 1-2.

Cette constatation permet d'affirmer que le phénotype ADA est déterminé par 2 allèles ADA¹ et ADA² sur un locus autosomique. Les études dans les populations montrent la prédominance du phénotype ADA 1: dans la population anglaise, Spencer trouve 87% de ADA 1, 11% de ADA 1-2, et 2% de ADA 2. La fréquence de l'allèle ADA¹ est donc de 94%, et celle de l'allèle ADA² de 6%. (112) Dans la population noire, l'allèle ADA² est présent dans une proportion de 3% et de 6% dans la population indienne.

Puis de nouveaux phénotypes de l'ADA, rares, sont mis en évidence, correspondant à des allèles rares : ADA³(63), avec phénotype ADA 3-1 et ADA 3-2; l'isozyme ADA 3 a la même mobilité électrophorétique que l'ADA 2, mais une activité réduite. ADA⁴ (25), ADA⁵ (24, 53, 98), ADA⁶(96) ADA⁷ (Berg 1974) et ADA⁸ (Jenkins comm. pers.)

L'hypothèse de la présence d'un allèle rare de l'ADA, ADA⁰, silencieux, à l'origine du déficit enzymatique est proposé par Brinckman et coll. (11): l'étude d'une famille allemande met en évidence la diminution de l'activité enzymatique à 60% de la normale chez certains de ses membres. Les sujets normaux ont un phénotype ADA 1-1 et ADA 1-2. Les sujets possédant une activité réduite ont un phénotype ADA 2 et ADA 1 à l'électrophorèse. L'auteur pense que leur génotype est en réalité ADA 2-0 et ADA 1-0 (11).

Les hétérozygotes pour le déficit seraient porteurs de l'allèle ADA⁰ simple dose; les malades posséderaient un génotype ADA 0-0. L'ADA⁰ serait transmis comme un allèle co-dominant. Cette hypothèse d'un allèle mutant rare au locus autosomique de l'ADA avait été émise dès la première observation d'un malade déficient en ADA (42). Le polypeptide produit pourrait être soit absent soit instable soit catalytiquement inactif. Il est très improbable toutefois que tous les malades atteints d'un déficit en ADA, soient homozygotes pour le même allèle ADA⁰ (15). La présence de consanguinité entre les parents de plusieurs de ces malades suggère qu'il peut exister un hétérozygotisme pour différents allèles ADA silencieux. Cependant, comme il a été impossible jusqu'à présent d'identifier les produits des allèles "silencieux", il est commode de leur donner le nom d'ADA⁰.

La fréquence dans la population du gène ADA 0 est inconnue. L'estimation du nombre des enfants à risque ne peut donc pas actuellement être effectuée.

Des différences d'activité enzymatiques ont été observées entre les diverses expressions phénotypiques de l'ADA: selon Battistuzzi, (9) l'activité de l'ADA 2 serait inférieure de 35% à celle de l'ADA 1. L'ADA 3 a été isolé grâce à son activité enzymatique très réduite; (63) il est différent de l'ADA 0 (15). L'ADA 8 a été isolé par Jenkins dans la famille du jeune Kung Boy, qui présente, ainsi que sa soeur, un déficit très prononcé de l'ADA érythrocytaire, mais aucun signe de DIC à l'âge de 14 ans. Cet allèle serait fréquent dans la population d'Afrique du Sud; il semblerait que l'enzyme de haut poids moléculaire correspondant au RBC-ADA de phénotype ADA 8 soit capable d'assurer une réponse immunitaire satisfaisante même à des taux d'activité très diminués.

B- Les phénotypes de l'ADA de haut poids moléculaire

Aucun phénotype n'est tout d'abord décelé parmi les isozymes de haut poids moléculaire.

Hirschhorn (59) étudie la conversion du RBC-ADA en enzyme tissulaire par incubation avec des extraits cellulaires provenant d'un sujet déficient. 2 phénotypes différents du RBC-ADA (1-1, 2-2) sont incubés avec des extraits de cellules hépatiques du malade. L'isozyme tissulaire produit à partir du RBC-ADA 2-2, migre légèrement moins rapidement que l'isozyme produit à partir du RBC-ADA 1-1. Toutefois la différence de mobilité électrophorétique entre les 2 isozymes tissulaires produits est beaucoup plus

faible qu'entre les 2 formes de l'ADA de faible poids moléculaire: lorsque la distance entre les bandes de migration les plus lentes des 2 RBC-ADA est de 10mm, la distance entre les isozymes tissulaires est de 2,5mm. Cette faible différence explique sans doute le fait qu'elle n'ait pas été facilement observée.

Il ressort de cette étude que les phénotypes déterminés au niveau du RBC-ADA sont retrouvés pour l'ADA tissulaire.

II - PLACE DU GENE DE L'ADA SUR LA CARTE CHROMOSOMIQUE

A - Les arguments permettant de penser à un gène unique

Edwards et coll. (33), en raison de la multiplicité des formes moléculaires de l'enzyme, pensaient que plusieurs loci pouvaient être responsables de la production de l'ADA.

Dans cette hypothèse, le déficit enzymatique ne peut s'expliquer que par une large délétion chromosomique, englobant l'ensemble des gènes de structure de l'ADA. Cette conception était appuyée par des constatations initiales qui permettaient de penser que les loci de l'ADA et celui du système HL-A étaient liés. Or chez la souris et le cochon de Guinée, le locus HL-A est lié aux loci de réponse immunitaire. (34)

Différents arguments viennent rapidement s'opposer à cette hypothèse:

- aucune altération chromosomique n'est visible dans les caryotypes des enfants atteints de déficit en ADA.
- le locus HL-A chez l'homme n'est pas lié au locus ADA: les phénotypes HL-A et ADA sont transmis de façon indépendante (86).
- la mise en évidence d'une unité catalytique commune aux différentes formes moléculaires de l'ADA (59), la découverte d'une interconversion entre RBC-ADA et ADA tissulaire (5), la mise en évidence de mutations enzymatiques tissulaires (57, 59, 127) au cours des déficits en ADA, plaident en faveur du codage des différentes formes de l'enzyme par un gène unique.

B - Mise en évidence de l'appartenance du gène de l'ADA au chromosome 20

L'emploi de cellules hybrides permet une étude fine de la carte chromosomique: l'apparition ou la perte de phénotypes humains coïncidant avec l'apparition ou la disparition de chromosomes humains dans ces cellules permet d'étudier le lien entre le chromosome et son expression. Les techniques modernes de coloration facilitent l'attribution des gènes à des chromosomes spécifiques. (22, 115)

Tischfield et coll. étudient le devenir des phénotypes humains de l'ADA sur 5 séries de clones cellulaires souris-homme différents. Un total de 1 528 métaphases est examiné. L'expression humaine de l'ADA est liée à la présence du chromosome 20: lorsqu'un clone cellulaire exprime un phénotype humain de l'ADA (étudié par électrophorèse), le chromosome 20 est présent. A l'inverse l'absence de l'ADA humain coïncide avec la perte du chromosome 20.

Cette étude assigne le gène de l'ADA au chromosome 20, et montre l'absence de lien avec le système génique codant le système d'histocompatibilité: les loci LA et FOUR du système HL-A, le ou les loci LD (réponse en culture mixte lymphocytaire), les gènes RI responsables de la réponse immunitaire (74) sont situés sur le chromosome 6 (22, 67).

III - DEPISTAGE DES HETEROZYGOTES

Les hétérozygotes sont caractérisés par une activité de l'ADA érythrocytaire diminuée de la moitié ou des 2/3 (-1,5 à -2,5 DS) par rapport aux valeurs rencontrées dans la population témoin. (15) Le dépistage des hétérozygotes nécessite l'emploi des méthodes de dosage exposées précédemment.

La détection des hétérozygotes sur 3 générations de la famille d'un malade (88, 104) montre le mode de transmission récessif autosomique de l'anomalie. 1 sujet sur 2 est porteur dans les familles touchées.

Il faut signaler toutefois que certains sujets hétérozygotes obligatoires (parents d'enfants homozygotes) présentent une activité enzymatique proche de la normale. (1, 71, 126) Trotta (126) étudie l'effet du vieillissement et de la dilution du lysat sur l'activité de l'enzyme. Chez les sujets normaux elle est stable; chez les hétérozygotes, elle varie avec les conditions de mesure. L'auteur montre ainsi que le dosage chez la mère d'un enfant homozygote, qui était apparu tout d'abord normal, varie de la même façon que les hétérozygotes.

Le dosage de l'ADA n'est donc pas une méthode permettant de différencier de façon formelle les sujets sains de ceux portant un allèle déficitaire. Une étude statistique (104) montre que l'hétérozygotisme peut être dépisté avec 90% de bons résultats.

Etant donné la lourdeur des méthodes de dosage, ce dépistage ne peut être pratiqué que dans les familles à haut risque.

IV - DEPISTAGE DES HOMOZYGOTES

En raison du pronostic très défavorable en l'absence de traitement, et de l'intérêt d'un isolement précoce en enceinte stérile, des malades,

afin d'éviter l'apparition d'infections, il paraît très important de dépister la maladie avant même l'apparition des premiers symptômes.

A- Le diagnostic ante-natal (14, 60, 104)

Une étude de l'activité de l'ADA est effectuée sur 20 cultures de cellules amniotiques. (14) L'étude comparative entre l'activité de l'ADA dans les cellules amniotiques et dans les fibroblastes des nouveau nés, montre une étroite corrélation. (14, 3 + 6, 7 U/g prot. dans les cellules amniotiques; 14, 6 + 6, 8 U/g prot. dans les fibroblastes.) L'isozyme présent est identique dans les 2 types de cellules. (Même migration, même poids moléculaire)

Les cellules amniotiques d'une jeune femme dont un enfant est décédé d'un DICS avec déficit en ADA sont étudiées au cours de la seconde grossesse (60). Elles contiennent moins de 1, 5% de l'activité de cellules amniotiques normales. L'activité de l'ADA érythrocytaire chez l'enfant à la naissance est nulle.

Ce résultat met en évidence la possibilité d'un dépistage ante natal du déficit en ADA, qui pourra être étendu dans les familles à haut risque. Il est toutefois possible que des taux résiduels puissent exister dans les cellules amniotiques malgré la naissance d'un sujet homozygote, en raison de la persistance de faibles taux d'ADA dans les fibroblastes chez certains malades. (16)

B- Le diagnostic néonatal systématique

Les méthodes habituelles de dosage de l'activité ADA sont trop lourdes pour être employées de façon systématique à la naissance. Une technique peu couteuse, simple, et fiable de dépistage des homozygotes a été mise au point aux Etats-Unis (80).

Elle est fondée sur le virage du rouge phénol provoqué par la modification du pH lors de la déamination de l'adénosine en inosine (technique de Ressler 99).

Une plaque plastique, transparente creusée de godets, contenant un mélange gel, adénosine, et rouge phénol est utilisée. Une goutte de sang séché sur papier (les pastilles de papier sont celles utilisées pour le test de Guthrie) est déposée dans un godet. En présence de l'ADA contenue dans le sang étudié, l'adénosine du milieu se transforme en inosine. La réaction se produit en 48 heures, elle s'accompagne d'un dégagement de NH_3 et d'une alcalinisation du milieu. Le rouge phénol vire du jaune au rouge. La lecture se fait après 48 heures, par transparence; elle est très rapide. Les sujets homozygotes ne produisent aucune réaction, et le milieu reste de couleur jaune. Chaque godet de la plaque est utilisé pour un sujet différent.

Cette méthode a été utilisée aux Etats-Unis sur 50 000 nouveaux-nés(80). Elle est employée à Lyon (laboratoire d'enzymologie, Hôpital Debrousse, M. O. Rolland; P^r Cotte) depuis Juin 1975. En 12 mois (Juin 1975 à Juin 1976) 39 946 nouveaux nés de 4 départements (Ain, Ardèche, Loire, Rhône) ont été étudiés.

Actuellement aussi bien aux Etats-Unis qu'à Lyon aucun malade n'a été dépisté. L'extension de ce dépistage permettra sans doute de déterminer avec plus de précision la fréquence du déficit dans la population générale.

L'intérêt de ce test réside dans 2 ordres de considérations:

- Il s'agit d'un examen facile à mettre en oeuvre, rapide et peu coûteux.
- La détection à la naissance des malades permet d'envisager leur isolement rapide, et la mise en oeuvre d'une thérapeutique avant même l'apparition de signe clinique. Cette thérapeutique précoce améliorerait sans doute le pronostic de l'affection.

PHYSIOPATHOLOGIE

I - PLACE DE L'ADA DANS LE METABOLISME DES BASES PURIQUES

L'ADA catalyse la déamination de l'adénosine en inosine. (schéma 1) Une synthèse de novo de l'inosine est assurée par la voie de l'inosine monophosphate (schéma 2). La dégradation de l'inosine aboutit à la production d'acide urique après transformation en hypoxanthine et en xanthine. L'adénosine déaminase assure l'ouverture de cette voie de dégradation de l'adénosine vers l'acide urique.

L'autre voie conduit de l'adénosine vers la formation d'AMP et d'ATP, soit directement sous l'action de l'adénosine kinase, soit après passage par l'adénine qui entre dans la synthèse de l'AMP sous l'action de la phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) synthétase.

Le lien entre le cycle des bases puriques et le système des bases pyrimidiques est assuré par la xanthine et la xanthine monophosphate qui entrent dans le métabolisme de la guanine, et par la PRPP qui participe aux synthèses puriques et pyrimidiques.

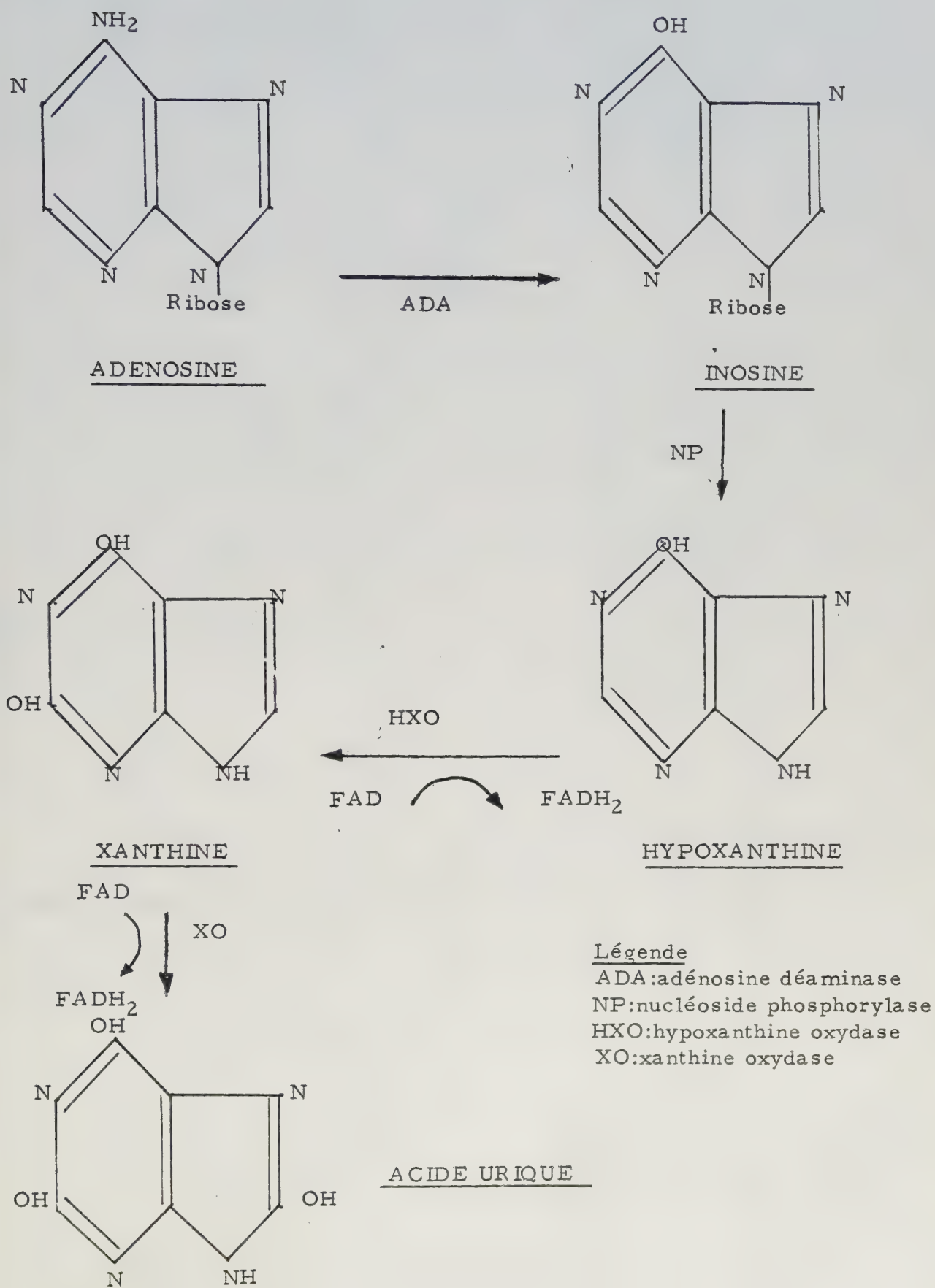
II - NATURE DU LIEN ENTRE LE DEFICIT ENZYMATIQUE ET LE DEFICIT IMMUNITAIRE

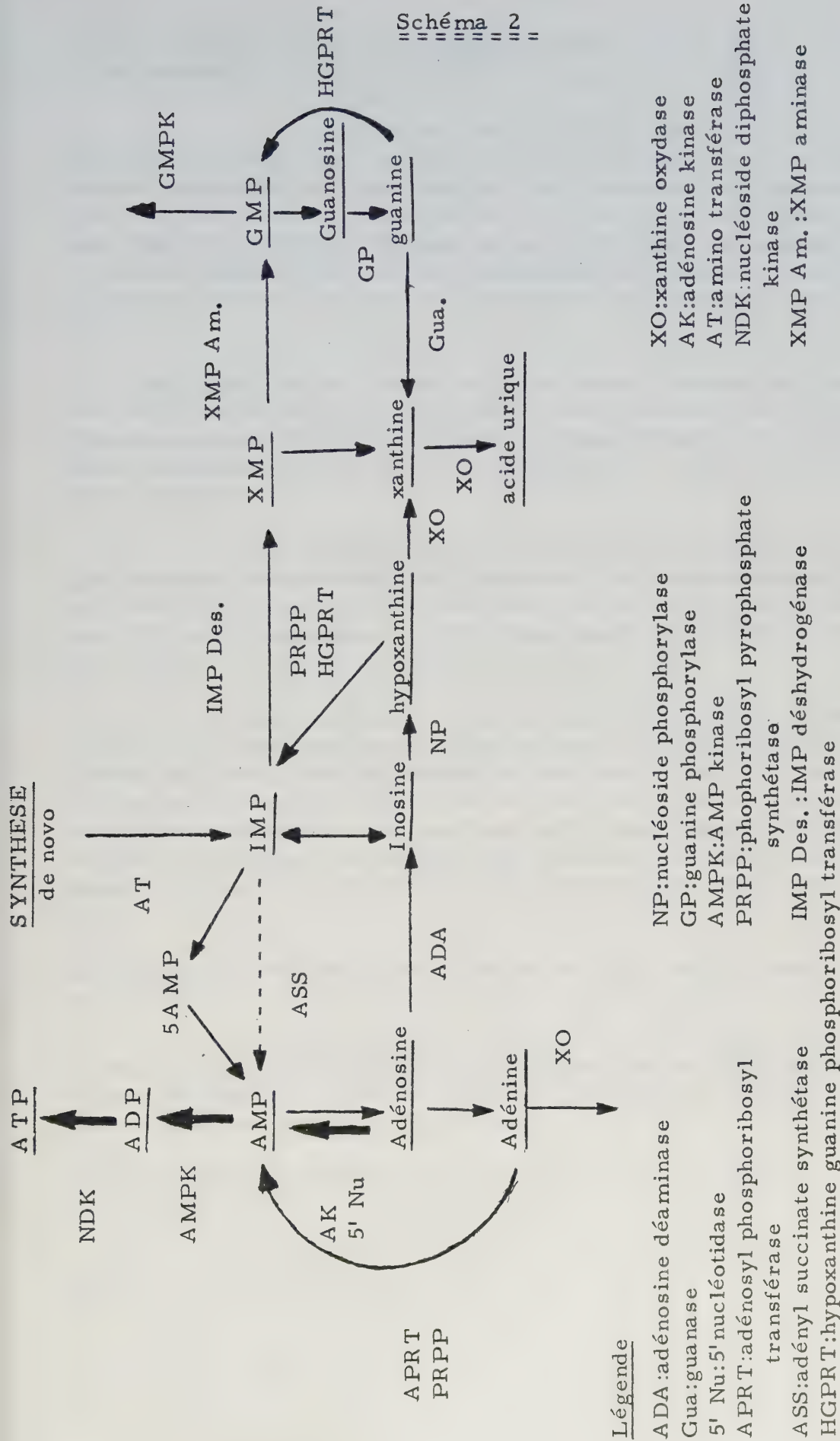
Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées

A - L'existence des deux déficits simultanément est une coïncidence

Le déficit enzymatique et le déficit immunitaire seraient deux affections différentes non liées entre elles. Cette hypothèse est à écarter pour les raisons suivantes.

1° - Tous les enfants présentant un déficit en ADA érythrocytaire connus présentent en même temps un déficit immunitaire, sauf le jeune Kung Boy de Jenkins et sa soeur. Mais le déficit enzymatique chez ce garçon est incomplet: l'ADA érythrocytaire est évalué à 3% de la normale et à 4% chez sa soeur; l'activité de l'ADA au niveau des leucocytes est entre 10 et 15% de la normale, et atteint 26,2 à 32,8% dans les fibroblastes. La présence d'un

Schéma 1Catabolisme de l'adénosine



allèle rare ADA⁸ dans cette famille semble pouvoir expliquer l'absence de signe immunitaire en dépit de l'activité enzymatique basse.

Une activité résiduelle de l'ADA dans les lymphocytes et les fibroblastes a été observée chez 4 autres enfants. (16, 55, 58, 60, 93) Ces enfants présentent tous des troubles des fonctions immunitaires bien que l'activité de l'ADA soit supérieure à 15% dans leurs lymphocytes, et à 20% dans leurs fibroblastes. L'isozyme de l'ADA chez ces enfants ne permet pas à ces taux réduits, une activité immunitaire normale. Il est différent de l'ADA⁸. Un enzyme mutant a été mis en évidence dans les fibroblastes de ces enfants (57).

2° - L'hypothèse de l'absence de lien entre l'enzyme et l'immunité pourrait être envisagée dans le cadre de la présence d'une large délétion chromosomique englobant à la fois les gènes de structure de l'ADA, et les gènes responsables des réponses immunitaires. L'étude génétique a éliminé cette délétion.

Une délétion génique portant sur le gène de l'ADA et sur ceux des réponses immunitaires est également peu envisageable en raison de la persistance de taux résiduels enzymatiques tissulaires chez certains malades: les différents phénotypes de l'ADA étant codés par un même gène, une délétion provoquerait l'absence de tous les isozymes.

Des différences physico-chimiques ont été observées (60, 61) entre l'ADA résiduels dans les fibroblastes de malades, et l'ADA de fibroblastes normaux. Ces différences ne sont pas le fait du facteur tissulaire qui assure la conversion de l'enzyme (61). Une substitution d'un aminoacide dans la portion active de la molécule est invoquée par les auteurs. Ces faits suggèrent l'existence d'une mutation génique. La probabilité d'une double mutation (gène de l'ADA, et gènes de réponse immunitaire) est pratiquement nulle.

B-Le déficit immunitaire est la cause du déficit enzymatique

Cette hypothèse est hautement improbable en raison des nombreux cas de DIC étudiés, ne présentant pas de déficit enzymatique. Sur le plan génétique, la notion de mutation génique pour le déficit en ADA n'est pas compatible avec cette hypothèse.

C-Le déficit enzymatique est à l'origine des manifestations immunitaires

Bien que les mécanismes exacts des cette relation de cause à effet ne soient pas connus, divers arguments plaident en faveur de cette solution.

III - MECANISMES DE LA DEPLETION IMMUNITAIRE PAR LA CARENCE ENZYMATIQUE

A-Rôle de l'adénosine et de l'AMP cyclique

L'absence d'ADA dans le cycle des purines correspond en amont à l'accumulation d'adénosine cellulaire, et à son utilisation dans l'anabolisme de l'ATP (schéma 2). Les effets de l'adénosine sur la cellule ont été étudiés par différents auteurs:

1° - Effets de l'adénosine et des inhibiteurs de l'ADA sur les cultures cellulaires

Green et Chan (49) montrent que des concentrations de 10^{-4} à 10^{-5} mole d'adénosine dans des cultures de lymphocytes et de fibroblastes sont létales pour les cellules. Dans ces conditions, la synthèse des nucléotides pyrimidiques est considérablement déprimée. Les effets toxiques de l'adénosine se manifestent par l'intermédiaire d'une inhibition de la synthèse pyrimidique "de novo" et, sont prévenus par l'apport de nucléotides pyrimidiques comme l'uridine.

Wolberg et coll. (130) étudient la lyse in vitro de cellules tumorales par des lymphocytes de souris sensibilisées. Ce mécanisme (LMC lymphocyte mediated cytotoxicity) est inhibé par l'adénosine. L'action de l'adénosine est fortement potentialisée par l'EHNA, inhibiteur de l'adénosine déaminase. La dose inhibitrice 50% est obtenue avec 150 μ M d'adénosine; en présence d'EHNA, elle est de 4,7 μ M.

L'effet inhibiteur de l'adénosine s'accompagne d'une augmentation rapide de la concentration en AMP cyclique dans les lymphocytes. Il disparaît après incubation prolongée ou après lavage des cellules et mise en culture sans adénosine. Dans les 2 cas, l'AMPc revient alors à des concentrations normales. L'effet inhibiteur de l'action des lymphocytes pourrait être lié à l'augmentation de l'AMPc. L'EHNA, inhibiteur de l'ADA, potentialise les effets de l'adénosine.

2° - Effets de l'adénosine et des inhibiteurs de l'ADA sur les réponses prolifératives lymphocytaires en présence de mitogènes.

Les réponses prolifératives sont jugées par l'incorporation de marqueurs nucléiques.

- Au cours de la stimulation par la PHA, l'apport d'adénosine ou d'AMP inhibe la synthèse d'ADN, d'ARN, et de protéines (54).
- L'activité de l'ADA lymphocytaire augmente considérablement (multipliée par 3) après 24 heures de culture en présence de PHA, et 60 heures en présence de PWM. Cette augmentation de l'activité enzymatique survient plusieurs heures avant le début de la synthèse nucléique (64).

-L'adénosine et la coformycine, inhibiteur puissant de l'ADA, inhibent la synthèse de l'ADN au cours des stimulations lymphocytaires par la PHA, le PWM, et les cultures allogéniques. Il existe une synergie d'action entre les 2 substances. (64)

-L'adénosine et l'EHNA inhibent la prolifération en présence de PWM ou de Con A. L'uridine s'oppose en partie aux effets de l'adénosine mais pas à l'EHNA (13).

L'apport d'uridine dans les cultures lymphocytaires des malades présentant une carence en ADA provoque une légère augmentation de la prolifération cellulaire; mais elle ne permet pas la prolifération rapide en présence de mitogènes. (86, 93).

L'inhibition de la réponse lymphocytaire aux mitogènes doit être due à une perturbation de l'activation et/ou de la prolifération par d'autres mécanismes que l'inhibition de la synthèse pyrimidique seule (86, 93). Une étude fractionnée ne parvient pas à déterminer la période critique de l'induction où l'adénosine produit son effet inhibiteur.

Il ressort de ces études que l'augmentation des concentrations cellulaires de l'adénosine a des effets toxiques, peut être liés à un arrêt de la synthèse pyrimidique (49). Un mode d'action faisant intervenir l'AMPc est suggéré (130). Hovi (64) émet une hypothèse permettant de lier ces 2 constatations: elles pourraient être dues à l'inhibition de la PRPP synthétase, avec réduction de la synthèse du PRPP, et donc à la fois des nucléotides puriques et pyrimidiques. Ce blocage dans la synthèse des acides nucléiques serait responsable de l'apparition de la leucopénie. L'inhibition (ou l'absence) de l'ADA agit de façon semblable à l'élévation de la concentration d'adénosine et potentialise les effets de cette augmentation.

L'expression du défaut de synthèse nucléique cellulaire serait plus importante au niveau des cellules jeunes et productives, comme les cellules lymphoïdes, ou les cellules osseuses chez l'enfant. Ceci expliquerait les manifestations cliniques et biologiques observées. L'atteinte préférentielle des lymphocytes pourrait être due à une sensibilité particulière de ces cellules. L'inhibition des capacités de prolifération rapide en présence de mitogènes non restituées par l'uridine vient à l'appui de cette théorie.

B- L'hypothèse d'un inhibiteur

Trotta (126), par l'étude du vieillissement (stockage à 4°C) et des variations de concentration des lysats érythrocytaires partiellement purifiés, sur l'activité enzymatique, observe les résultats suivants:

-chez les sujets normaux, l'activité de l'ADA est stable avec les variations de volume et varie peu avec le vieillissement.

-chez les 2 malades étudiés, l'activité croît lorsque le volume du lysat diminue. Elle devient normale pour les très petits volumes. Le vieillissement provoque une augmentation de l'activité sur un volume donné. La réaction mesurée par la méthode spectrophotométrique

est bien liée à l'ADA; l'activité décelée est inhibée par la 2 fluoro- adénosine et la N-méthyl adénosine qui inhibent l'enzyme.
 -chez les hétérozygotes le dosage de l'activité de l'ADA est sensible aux variations de concentration et au vieillissement, et les modifications observées se produisent dans le même sens que chez les malades.

L'auteur émet l'hypothèse de la présence d'un inhibiteur. Celui-ci serait en équilibre avec l'enzyme actif, et une activité serait restituée par simple dilution. Il serait moins stable que l'enzyme, et ceci expliquerait la restauration d'une activité après stockage.

L'étude des modifications de l'activité enzymatique dans le lysat purifié d'un sujet normal, provoquées par l'addition du lysat d'un malade appuie cette hypothèse: Trotta constate que l'activité dans un hémolysat de sujet normal "hemoglobin free" est :

- légèrement diminuée après addition d'un hémolysat de sujet normal; cette diminution peut être expliquée par la présence d'hémoglobine: l'apport d'une quantité d'hémoglobine équivalente provoque une diminution de l'activité identique.
- très déprimée par le lysat frais d'un malade
- peu déprimée par le lysat du malade vieilli.

L'ensemble de ces résultats fait évoquer la présence d'un inhibiteur. Celui-ci peut être:

- soit une molécule indépendante de l'enzyme. La production de cette molécule remet en question l'interprétation des études effectuées sur le plan génétique: la présence d'un taux résiduel d'enzyme tissulaire chez certains malades ne peut plus être considérée comme due à une mutation du gène de l'ADA. La présence de ces enzymes tissulaires pourrait alors être due :
 - ° soit à une résistance plus importante de l'enzyme tissulaire à l'inhibition que le RBC-ADA,
 - ° soit à une concentration moins élevée de l'inhibiteur dans les tissus.
- soit l'enzyme lui même : l'enzyme anormal se polymérise en une forme inactive lorsqu'il est concentré. A des concentrations intermédiaires, un équilibre s'établit entre le polymère inactif et le monomère actif. Les résultats obtenus avec le vieillissement pourraient alors s'expliquer par une lente dissociation du polypeptide dans le temps. La théorie de l'inhibiteur s'intègre alors dans l'ensemble de la construction physiopathogénique précédemment exposée.

Les résultats obtenus par Trotta n'ont pas été reproduits par d'autres auteurs. Il est possible que la théorie de l'inhibiteur soit valable pour certains malades seulement, et dans ce cas, la physiopathologie du déficit en ADA est beaucoup plus complexe que ce que nous pouvons imaginer actuellement. Il est probable que, selon ce que nous venons d'exposer, l'enzyme

agit comme son propre inhibiteur, et que la théorie de Trotta ne s'oppose pas à l'ensemble des notions précédemment citées.

Conclusion

Une relation de cause à effet entre le déficit enzymatique et les manifestations immunitaires est probable. In vitro l'accumulation de l'adénosine inhibe la maturation et/ou la division des lymphocytes. In vivo un mécanisme identique pourrait être à l'origine du DIC. Toutefois, le mécanisme exact du lien entre la carence enzymatique et le déficit immunitaire n'est pas encore totalement élucidé. La compréhension de ce mécanisme sera d'un grand intérêt dans l'approche des déficits immunitaires.

NOSOLOGIE

Le déficit en adénosine déaminase prend place parmi l'ensemble des déficits immunitaires primaires.

Il est transmis selon un mode autosomique récessif, et se manifeste habituellement par une atteinte des fonctions immunitaires B et T. Aucune statistique ne permet actuellement de déterminer avec précision sa fréquence parmi les DIC non liés au sexe, et dans la population générale. On peut néanmoins penser, avec les quelques éléments que nous avons exposés au cours de l'étude clinique, qu'il représente plus de 25% des déficits immunitaires combinés transmis selon un mode autosomique.

Il existe une grande variabilité de l'expression clinique et biologique de ce déficit.: en dehors des formes où l'atteinte de l'ensemble des fonctions immunitaires est évidente, il existe des cas où les fonctions B sont longtemps préservées. Le tableau observé alors évoque une atteinte prédominante des fonctions T, et certains auteurs (1, Reed, observ. non publ.) estiment qu'il est possible que, certains enfants considérés comme porteurs d'un syndrome de Nézelloff, soient atteints d'un déficit en ADA. Toutes les formes intermédiaires semblent en outre pouvoir exister.

CONCLUSIONS

- CONCLUSIONS -

Le but de ce travail est de présenter une vue générale du déficit immunitaire combiné par déficit en adénosine déaminase. Cette étude est fondée sur l'observation d'un malade atteint de cette affection, avec un recul de vingt-quatre mois. Elle s'appuie à la fois sur les données de la littérature, et sur une enquête menée auprès des auteurs ayant précédemment observé ce déficit.

La symptomatologie clinique se caractérise par des infections variées et précoces. Elle réalise un tableau de déficit immunitaire combiné plus ou moins sévère.

- Les premiers signes apparaissent, soit en quelques semaines, soit après plusieurs mois ou une à deux années de vie.
- L'intensité des manifestations observées est différente selon les observations; l'évolution spontanée du déficit sévère est cependant habituellement fatale.

L'atteinte des fonctions immunitaires est en général profonde après quelques semaines ou mois d'évolution. Elle porte à la fois sur les fonctions de l'immunité cellulaire dépendant de la lignée lymphocytaire T, et sur les fonctions de l'immunité humorale sous la dépendance de la lignée lymphocytaire B. Cependant le déficit immunitaire ne se manifeste pas de façon uniforme, pouvant être plus marqué à l'égard de l'une ou l'autre des deux lignées. Les fonctions B sont plus fréquemment conservées.

Des anomalies radiologiques ont été décrites; elles sont caractéristiques mais inconstantes: elles portent, en particulier sur le bassin, les côtes et sur les bandes claires d'ossification métaphysaire au niveau des os longs.

L'étude anatomopathologique du thymus de plusieurs malades atteints de ce déficit montre une persistance des corpuscules de Hassal dans un thymus d'aspect involutif.

Le diagnostic est fondé sur l'absence d'activité de l'adénosine déaminase érythrocytaire. Différentes techniques de dosage ont pu être employées: l'électrophorèse en gel d'amidon et la spectrophotométrie d'absorption. Cette deuxième technique a été utilisée pour les dosages effectués chez le malade dont nous rapportons l'observation. L'activité enzymatique peut être évaluée à partir de différents prélèvements, en

particulier sur les érythrocytes, les lymphocytes, les fibroblastes et les cellules amniotiques.

La fiabilité de ce dosage permet de porter rapidement un diagnostic de certitude et de proposer un traitement. Il existe plusieurs méthodes thérapeutiques:

- La greffe médullaire à partir d'un donneur histocompatible et sans prolifération en culture mixte lymphocytaire, est la méthode permettant la meilleure reconstitution immunologique.
- Toutefois en l'absence de donneur compatible, des greffes de foie foetal et de thymus ont été effectuées avec succès.
- Enfin, des transfusions répétées de globules rouges frais irradiés sont actuellement utilisées chez l'un des malades décrits.

Les études génétiques ont montré que cette affection est transmise sur un mode autosomique récessif et est liée à une anomalie d'un gène de structure situé sur le chromosome 20.

Une méthode de dépistage a été mise au point aux Etats-Unis: effectuée sur une goutte de sang séché sur papier, elle est actuellement utilisée à Lyon depuis dix-huit mois, à titre systématique, dans la période néonatale: ce dépistage est pratiqué chez les nouveaux-nés de quatre départements: Ain, Ardèche, Loire et Rhône.

Le dosage sur culture de cellules amniotiques a été pratiqué chez une femme à haut risque. Le déficit décelé a été confirmé chez le nouveau-né. Le dépistage des hétérozygotes dans une famille est possible, ces porteurs présentent une nette diminution de l'activité de l'adénosine déaminase érythrocytaire par rapport à une population témoin. (dosage enzymatique)

La mise en évidence d'un déficit en adénosine déaminase dans certains déficits immunitaires combinés familiaux récessifs autosomiques, est un élément déterminant dans l'approche de leur physiopathologie. La fréquence de cette association ne peut être fortuite, et une relation de cause à effet est admise: le déficit en adénosine déaminase est tenu comme responsable du déficit immunitaire, cette enzyme étant indispensable à la prolifération normale des lymphocytes, mise en jeu dans la réponse immunitaire.

Un autre déficit enzymatique voisin a été rapporté, comme étant à l'origine d'un déficit immunitaire cellulaire: le déficit en Nucléoside phosphorylase. La constatation de tels déficits enzymatiques permet de concevoir une pathologie moléculaire des déficits immunitaires.

Le Président de la thèse
Professeur M. JEUNE

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Lyon, le 27 septembre 1976
Le Président de l'Université
Claude Bernard LYON I
Professeur D. GERMAIN

Le Directeur de
l'U.E.R. LYON-NORD
Professeur J.P. GARIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ACKERET C., PLUSS H.J., HITZIG W.H. -

Hereditary severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency.

Pediatr. Res., 1976, 10, 67-70

- 2 - AGARWAL R.P., SAGAR S.M. -

A possible association between the nucleosid transport system of human erythrocytes and adenosine deaminase.

Biochim. Pharmac., 1975, 24, 4, 547-550

- 3 - AGARWAL R.P., SAGAR S.M., PARKS R.E. -

Adenosine deaminase from human erythrocytes: purification and effects of adenosine analogs.

Biochim. Pharmac., 1975, 24, 6, 693-701

- 4 - AKEDO H., NISHIHARA H., SHINKAI K., KOMATSU K. -

Adenosine deaminases of two different molecular sizes in human tissues.

Biochim. Biophys. Acta, 1970, 212, 189-191

- 5 - AKEDO H., NISHIHARA H., SHINKAI K., KOMATSU K., ISHIKAWA S. -

Multiple forms of human adenosine deaminase. I. Purification and characterization of two molecular species.

Biochim. Biophys. Acta, 1972, 276, 257-271

- 6 - ALEXANDER W.J., DUNBAR J.S. -

Unusual bone changes in thymic alymphoplasia.

Ann. Radiol., 1968, 2, 389

- 7 - AMMAN A.J., MEUWISSEN H.J., GOOD R.A., HONG R. -

Successful bone marrow transplantation in a patient with cellular and humoral immunity deficiency.

Clin. Exp. Immunol., 1970, 7, 343-353

8 - BACH J.F. -

Evaluation of T cells and thymic serum factor using the rosette technic.
Transplant. Rev., 1973, 16, 196-217

9 - BATTISTUZI G., SCOZZARI R., SANTOLAMAZZA P., TERRENATO L.,
MODIANO G. -

Comparative activity of red cell adenosine deaminase allelic forms.
Nature, 1974, 251, 711-713

10 - BRADY T.G., O'DONOVAN C. -

A study of the tissue distribution of adenosine deaminase in six mammal species.
Com. Biochem. Physiol., 1965, 14, 101

11 - BRINKMANN B., BRINKMANN M., MARTIN H. -

A new allele in red cell adenosine deaminase polymorphism:ADA 0.
Hum. Hered., 1973, 23, 603-607

12 - CABO J., BATTANER E., SOPENA M. -

Inhibition of adenosine deaminase by adenosine 3'5' cyclic monophosphoric acid.
Medicina española, 1975, 74, 34, 434

13 - CARSON D.A., SEEGLER J.E. -

Effect of adenosine deaminase inhibition upon human lymphocyte blastogenesis.
J. Clin. Invest., 1976, 57, 274-282

14 - CHEN S.H., SCOTT R.C. -

Adenosine deaminase in cultured skin, fibroblasts and amniotic fluid cells: potential use for prenatal diagnosis of combined immunodeficiency disease.
Ann. J. Hum. Genet., 1973, 25, 21 A

15 - CHEN S.H., SCOTT R.C., GIBLETT E.R. -

Adenosine deaminase: demonstration of a silent gene associated with combined immunodeficiency disease.
Ann. J. Hum. Genet., 1974, 26, 103-107

16 - CHEN S.H., SCOTT R.C., SWEDBERG K.R. -

Heterogeneity for adenosine deaminase deficiency. Expression of the enzyme in cultured skin, fibroblasts, and amniotic fluid cells.
Ann. J. Hum. Genet., 1975, 27, 46-52

17 - COLEMAN M.S., HUTTON J. J. -

Micromethod for quantitation of adenosine deaminase activity in cells for human peripheral blood.

Biochem. Med., 1975, 13, 46-55

18 - COLEMAN M.S., HUTTON J. J. -

Terminal deoxynucleotidyl transferase and adenosine deaminase in human lymphoblastic cell lines.

Exp. Clin. Cell. Res., 1975, 94, 440-442

19 - CONWAY E. J., COOKE R. -

The deaminases of adenosine and adenylic acid in blood and tissues.

Biochem. J., 1939, 33, 457

20 - COOPER M.D., FAULK W.P., FUDENBERG H.H., GOOD R.A., HITZIG W., KUNKEL H., ROSEN F.S., SELIGMANN M., SOOTHILL S., WEDGWOOD R. -

Classification of primary immunodeficiency.

N. Engl. J. Med., 1973, 288, 966-967

21 - COPENHAGEN STUDY GROUP OF IMMUNODEFICIENCIES

Bone marrow transplantation from HL-A non identical but mixed lymphocyte culture identical donor.

Lancet, 1973, 1, 1146-1149

22 - CREAGAN R.P., TISCHFIELD J.A., NICHOLS E.A. -

Autosomal assignment of the gene for the form of adenosine deaminase which is deficient in patients with combined immunodeficiency syndrome.

Lancet, 1973, 2, 1449

23 - CREAGAN R.P., TISCHFIELD J.A., RICCIUTI F., RUDDLE F.H. -

Chromosome assignments of genes in man using mouse-human somatics cell hybrids: mitochondrial superoxide dismutase (indolephenol oxidase-B, tetrameric) to chromosome 6.

Humangenetik, 1973, d 20, 203

24 - DETTER J.C., STAMATOYANNOPOULOS G., GIBLETT E.R., MOTULSKI A. -

Adenosine deaminase: racial distribution and report of a new phenotype.

J. Med. Genet., 1970, 7, 356-357

25 - DISSING J., KNUDSEN J.B. -

A new red cell adenosine deaminase phenotype in man.

Hum. Hered., 1969, 19, 375

26 - DISSING J., KNUDSEN J. B. -

Adenosine deaminase deficiency and combined immunodeficiency syndrome.
Lancet, 1972, 2, 1316

27 - DOOREN L. J., KAMPHUIS R. P., DE KONING J., VOSSEN J. M. -

Bone marrow transplantation in children.
Seminars in Hematology, 1974, 11, 369-382

28 - DUPONT B., GOOD R. A. -

Lymphocyte transformation in-vitro in patients with immunodeficiency disease. Use in diagnosis, histocompatibility testing and monitoring treatment. Immunodeficiency in man and animals.
Birth defects: Original article series 1975, XI, 477-485. The National Foundation, March of Dimes, Sinauer edit., Sunderland (Mass)

29 - DUKOR P., BIANCO C., NURSENGWEIG V. -

Bone marrow origin of complement receptor lymphocytes.
Eur. J. Immunol., 1971, 1, 491

30 - DWYER J. M. -

Investigating the child with frequent infections.
J. Biol. Med., 1975, 48, 1, 67-73

31 - EBERHARD G., LAUTNER T., LAUTNER C. J. -

Adenosine deaminase of cultured brain cells.
Biochem. J., 1975, 152, 681-687

32 - EDITORIAL -

Adenosine deaminase deficiency
Lancet, 1976, 2, 895

33 - EDWARDS Y. H., HOPKINSON D. A., HARRIS H. -

Adenosine deaminase isozymes in human tissues.
Ann. Hum. Genet. Lond., 1971, 35, 207-219

34 - EDWARDS Y. H., ALLEN F. H., GLENN K. P., LAMM L. V., ROBSON E. B. -

in "Histocompatibility Testing". Dausset J., Colombani J. Eds., 1973, 745-751, Munksgaard Copenhagen.

35 - ELLIS G., SPOONER R. J., GOLDBERG D. M. -

Automated kinetic assays for routine determination of adenosine deaminase and guanase activities of human serum.
Clinica Chimica Acta, 1973, 47, 75-87

36 - FREYCON F. -

Déficits immunitaires chez l'enfant.
Rev. Lyonnaise Med., 1970, 19, Suppl., 61-69

37 - FREYCON F., TOURAINE J. L., LAURAS B. -

La greffe de moelle osseuse dans les déficits immunitaires congénitaux.
Lyon Med., 1975, 234 15, 263-274

38 - GATTI R. A., MEUWISSEN H. J., ALLEN H. D., HONG R., GOOD R. A. -

Immunological reconstitution of sex linked lymphopenic immunological deficiency.
Lancet, 1968, 2, 1366-1369

39 - GATTI R. A., GOOD R. A. -

Follow up of correction of severe dual system immunodeficiency with bone marrow transplantation.
J. Pediatr., 1971, 79, 475-479

40 - GATTI R. A. -

On the classification of patients with primary immunodeficiency disorders.
Clin. Immunol. Immunopathol., 1974, 3, 2, 243-247

41 - GENIN C., TOURAINE J. L., TRAEGER J. -

Déficits enzymatiques et déficits immunitaires lymphocytaires.
Lyon Méd., 1975, 234, 19, 643-648

42 - GIBLETT E. R., ANDERSON J. E., COHEN F., POLLARA B., MEUWISSEN H. -

Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity.
Lancet, 1972, 2, 1067-1069

43 - GIBLETT E. R., AMMANN A. J., WARA D. W., SANDEMAN R., DIAMOND L. K. -

Nucleoside phosphorylase deficiency in a child with severely defective T-cell immunity and normal B-cell immunity.
Lancet, 1975, 1, 1010-1013

44 - GLANZMANN E., RINIKER P. -

Essentielle lymphocytopenie: Ein neues Krankheitsbild aus der Sänglingspathologie.
Ann. Paediat. Basel, 1950, 175, 132

45 - GOLDBERG D.M. -

Serum adenosine deaminase in the differential diagnosis of jaundice.
Brit. Med. J., 1965, 1, 353-355

46 - GOOD R.A., BACH F.H. -

Bone marrow and thymus transplants:cellular engineering to correct primary immunodeficiency.
Clinical Immunobiology, 1974, II, 63-114;Fritz H., Good R.A., Bach F.H. Edit;Academic press.

47 - GOOD R.A. -

Bone marrow transplantation:cellular engineering to correct primary immunodeficiency, aregenerative anemia and pancytopenia. Immunodeficiency in man and animals.
Birth defects:Original Articles series, 1975, XI, 377-379. The National Foundation. March of Dimes. Sinauer edit. Sunderland (Mass.)

48 - GREAVES M.F., BROWN G. -

A human B lymphocyte specific antigen.
Nature new Biol., 1973, 246, 116-119

49 - GREEN H., CHAN T.S. -

Pyrimidine starvation induced by adenosine in fibroblasts and lymphoid cells; role of adenosine deaminase.
Science, 1973, 182, 836-837

50 - GRISCELLI C., MOZZICONACCI-

La greffe de moelle osseuse dans les déficits immunitaires de l'enfant.
Journées parisiennes de Pédiatrie. 1973, 301-308, Flammarion édit. Paris

51 - GRISCELLI C. -

Bone marrow transplantation in combined immunodeficiency .Immunodeficiency in man and animals.
Birth defects:Original Article series, 1975, XI, 154-157. The National Foundation. March of Dimes. Sinauer edit. Sunderland (Mass.)

52 - HALL J.G. -

Adenosine deaminase activity in lymphoid cells during antibody production.
Aust. J. Exp. Biol., 1963, 41, 93-96

53 - HARRIS H., HOPKINSON D.A., ROBON E.B. -

The incidence of rare alleles determining electrophoretic variants:
data on 43 enzymes loci in man.

Ann. Hum. Genet., 1974, 37, 237

54 - HIRSCHHORN R., GROSSMAN J., WEISSMANN G. -

Effect of cyclic 3'5' adenosine monophosphate and theophylline on
lymphocyte transformation.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1970, 133, 1361-1365

55 - HIRSCHHORN R., BERATIS N.G. -

Severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency.
Lancet, 1973, 2, 1217-1218

56 - HIRSCHHORN R., LEVYTSKA V., POLLARA B., MEUWISSEN H.J. -

Evidence for control of several different tissue-specific isozymes of
adenosine deaminase by a single genetic locus.

Nature new Biol., 1973, 246, 200-202

57 - HIRSCHHORN R., LEVYTSKA V., PARKMAN R. -

A mutant form of adenosine deaminase in severe combined immunode-
ficiency.

J. Clin. Invest., 1974, 53, 53 a (Abstr.)

58 - HIRSCHHORN R., LEVYTSKA V. -

Alterations in isozymes of adenosine deaminase during stimulation of
human peripheral blood lymphocytes.

Cell. Immunol., 1974, 12, 387-393

59 - HIRSCHHORN R. -

Conversion of human erythrocyte adenosine deaminase activity to
different tissue specific isozyme. Evidence for a common catalytic unit.

J. Clin. Invest., 1975, 55, 661-667

60 - HIRSCHHORN R., BERATIS N., ROSEN F.S., PARKMAN R., STERN R.,
POLMAR S. -

Adenosine deaminase deficiency in a child diagnosed prenatally.

Lancet, 1975, 1, 73-75

61 - HIRSCHHORN R., BERATIS N., ROSEN F.S. -

Characterisation of residual enzyme activity in fibroblasts from patients with adenosine deaminase deficiency and combined immunodeficiency: evidence of a mutant enzyme.

Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1976, 73 1, 213-217. Immunology.

62 - HITZIG W.H., LANDOLT R., MULLER G., BODMER P. -

Heterogeneity of phenotype expression in a family with Swiss type agammaglobulinemia: observations on the acquisition of agammaglobulinemia.

J. Pediatr., 1971, 78, 968

63 - HOPKINSON D.A., COOK J.L., HARRIS H. -

Further data on the adenosine deaminase polymorphism and a report of a new phenotype.

Ann. Hum. Genet. Lond., 1969, 32, 361-367

64 - HOVI T., SMYTH J.F., ALLISON A.C., WILLIAMS S.C. -

Role of adenosine deaminase in lymphocyte proliferation.

Clin. Exp. Immunol., 1976, 23, 295-304

65 - ISHII K., GREEN H. -

Lethality of adenosine for culture mammalian cells by interference with pyrimidine biosynthesis.

J. Cell. Sci., 1973, 13, 429

66 - JENKINS T. -

Red blood cell adenosine deaminase deficiency in a healthy individual.

Lancet, 1973, 2, 736

67 - JONGSMA A., VAN SOMEREN H., WESTERVELD A., HAGEMEISER A., PEARSON P. -

Localization of genes of human chromosomes by studies of human-chinese hamster somatic cell hybrid.

Humangenetic, 1973, 20, 195-202

68 - KALCKAR H.M. -

Differential spectrophotometry of purine compounds by means of specific enzymes. III. Studies of the enzymes of purine metabolism.

J. Biol. Chem., 1947, 167, 461

69 - KARKER H. -

Method for estimation of serum adenosine deaminase.
Scand. J. Clin. and Lab. Invest., 1964, 16, 570-574

70 - KEIGHTLEY R.G., LAWTON A.R., COOPER M.D. -

Developmental defects of T and B cells lines in humans.
Transplant. Rev., 1973, 16, 15

71 - KEIGHTLEY R.G., LAWTON A.R., COOPER M.D., YUNIS E.J. -

Successful fetal liver transplantation in a child with severe combined immunodeficiency.
Lancet, 1975, 2, 850-853

72 - KNUDSEN J. B., DISSING J. -

Deficit of adenosine deaminase in a child with severe combined immunodeficiency.
Clin. Genet., 1973, 4, 344-347

73 - LE GALL J. Y., ROLLAND J. P., MURAMBA C. -

Détermination des phénotypes de quelques enzymes érythrocytaires par électrophorèse sur acétate de cellulose.
Ann. Biol. Clin., 1975, 33, 443-451

74 - LEVINE B. B., STEMBER R. H., FOTINO M. -

Ragweed hay fever: genetic control and linkage to HL-A haplotypes.
Science, 1972, 178, 1201

75 - MA P. F., MAGERS T. A. -

Comparative studies of human adenosine deaminases.
Int. J. Biochem., 1975, 6, 281-286

76 - MEUWISSEN H. J., MOORE E., POLLARA B. -

Maternal marrow transplant in a patient with combined immunodeficiency disease and adenosine deaminase deficiency.
Pediatr. Res., 1973, 7, 362

77 - MEUWISSEN H. J., PICKERING R. J., MOORE E., POLLARA B. -

Adenosine deaminase deficiency in combined immunological deficiency disease.
in "Immunodeficiency in man and animal". 1974
The National Foundation

78 - MEUWISSEN H. J., POLLARA B. -

Adenosine deaminase deficiency the first inborn error of metabolism noted in immunodeficiency disease.

J. Pediatr., 1974, 84, 2, 315-316

79 - MEUWISSEN H. J., POLLARA B., PICKERING R. J. -

Combines immunodeficiency disease associated with adenosine deaminase deficiency.

J. Pediatr., 1975, 86, 2, 169-185

80 - MOORE E. C., MEUWISSEN H. J. -

Screening for adenosine deaminase deficiency.

J. Pediatr., 1974, 85, 6, 802-804

81 - MUDAWWAR F., JEBARA H., GEHA R., AL KHADILI U. -

A sensitive radiochemical assay for adenosine deaminase.

Clin. Immunol. Immunopathol., 1976, 5, 173

82 - NISHIHARA H., ISHIKAWA S., SHINKAI K., AKEDO H. -

Multiple forms of human adenosine deaminase. II. Isolation and properties of a conversion factor from human lung.

Biochim. Biophys. Acta, 1973, 302, 429-442

83 - NISHIZAWA T., NISHIDA Y., AKAOKA I., YOSHIMURA T. -

Erythrocyte adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase activity in gout.

Clinica Chimica Acta, 1975, 58, 277-282

84 - OGHS H. D., YOUNT J. E., GIBLETT E. R., CHEN S. H., SCOTT C. R., WEDGWOOD R. J. -

Adenosine deaminase deficiency and severe immunodeficiency syndrome. Lancet, 1973, 1, 1393

85 - OSBORNE W. R., SPENCER N. -

Partial purification and properties of the common inherited forms of adenosine deaminase from human erythrocytes.

Biochem. J., 1973, 133, 117-123

86 - PARKMAN R., GELFAND E. W., ROSEN F. S., SANDERSON A., HIRSCHHORN R. -

Severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency.

N. Engl. J. Med., 1975, 292, 714-719

- 87 - PERNIS B., FERRARINI M., FORNI L., AMANTE L. -

Immunoglobulins on lymphocytes membrans.
in "Progress in immunology", Amos B. (Edit.), 1971, 95. Academic Press.
New-York and London.

- 88 - PICKERING R. J., POLLARA B., MEUWISSEN H. J. -

Meeting report workshop on severe combined immunological deficiency
disease and adenosine deaminase deficiency.
Clin. Immunol. Immunopathol., 1974, 3, 301-303

- 89 - PIERAERT G, letter.

On the classification of primary immunodeficiency.
J. Pediatr., 1975, 86, 6, 888-889

- 90 - POLLARA B., PICKERING R. J., MEUWISSEN H. J. -

Combined immunodeficiency disease and adenosine deaminase deficiency,
an inborn error of metabolism.
Pediatr. Res., 1973, 7, 362 (Abstr.)

- 91 - POLLARA B., MEUWISSEN H. J. -

Combined immunodeficiency disease and adenosine deaminase deficiency.
Lancet, 1973, 2, 1324

- 92 - POLLIACK A., LAMPEN N., CLARKSON B. D., DE HARVEN E., BENTWICH Z.,
SIEGAL F. P., KUNKEL H. G. -

Identification of human B and T lymphocytes by scanning electron
microscopy.
J. Exp. Med., 1973, 136, 607-624

- 93 - POLMAR S. H., WETZLER E. M., STERN R. C., HIRSCHHORN R. -

Restoration of in vitro lymphocyte reponses with exogenous adenosine
deaminase in a patient with severe combined immunodeficiency.
Lancet, 1975, 2, 743-746

- 94 - PRUD'HOMME J. L., SELIGMANN M. -

Identification des lymphocytes B chez l'homme. Applications en pathologie.
Cours international de transplantation. Lyon 1974. Touraine J. L.,
Traeger J, Triaux R. (Edit.) 98, Simep Ed. Villeurbanne 1975.

- 95 - PULL I., MAC ILWAIN H. -

Rat cerebral. Cortex adenosine deaminase activity and its subcellar
distribution.
Biochem. J., 1974, 144, 37-41

96 - RADAM G., STRAUCH H., PROKOP O. -

Ein seltener Phänotyp im Adenosine Deaminase Polymorphismus: Hinweis auf die Existenz eines neuen Allels.
Humangenetik, 1974, 25, 247-250

97 - RAHEN H. P., KRAUS F. E. -

Resolution of complexe mixtures of nucleic acid bases, nucleosides and nucleotides by two dimensional thin-layer chromatography on polyethylene cellulose.
J. Chromatography, 1968, 35, 531-537

98 - RENNINGER W., BIMBOESE C. -

Zur Genetik der Erythrocyten-Adenosin-Deaminase.
Humangenetik, 1970, 9, 34

99 - RESSLER N. -

Tissues characteristic forms of adenosine deaminase.
Clinica Chimica Acta, 1969, 24, 247-251

100 - REZZA E., AINTI F., BUSINCO L., CASTELLO M. A. -

Familial lymphopenia with T lymphocytes defect.
J. Pediatr., 1974, 84, 2, 178-182

101 - ROSEN F. S. -

Immunological deficiency disease.
in "Clinical Immunology". F. H. Bach, R. A. Good (Edit.), 1972, 1, 271.
Academic Press New-York and London.

102 - ROSENFELD R. L., letter.

Rachitic-like osseus changes in combined immunodeficiency with absence of erythrocyte adenosine deaminase.
J. Pediatr., 1974, 252, 442

103 - RUDDLE F. H. -

Linkage analysis in man by somatic cell genetics.
Nature, 1973, 242, 9-14

104 - SCOTT R. C., CHEN S. H., GIBLETT E. R. -

Detection of a carrier state in a combined immunodeficiency disease associated with adenosine deaminase deficiency.
J. Clin. Invest., 1974, 53, 1194-1196

- 105 - SELIGMANN M., FUDENBERG H.H., GOOD R.A. - Editorial

A proposed classification of primary immunodeficiency diseases.
Amer. J. Med., 1968, 45, 817-825

- 106 - SHIMIZU F., SHIMIZU Y., KUMAGAI K. -

Selective inhibition of viral deoxyribonucleic acid synthesis in the presence of an adenosine deaminase inhibitor.
Antimicrobial agents and chemotherapy, 1976, 10, 1, 57

- 107 - SNYDER F.F., HENDERSON J.F. -

Pathways of deoxyadenosine and adenosine metabolism.
J. Biol. Chem., 1973, 248, 5899-5904

- 108 - SONNEBORG H.H. -

Comments on the determination of isoenzyme polymorphism (ADA, AK, 6 PGD, PGM) by cellulose acetate electrophoresis
Humangenetik, 1972, 17, 49-55

- 109 - SORENSEN S.A. -

The polymorphisms of red cell acid phosphatase, phosphoglucomutase, adenosine deaminase and adenylate kinase in twins.
Hum. Hered., 1974, 24, 236-246

- 110 - SOUILLET G., CRET L., FREYCON F., TOURAINE J.L., CHATAING B., BETUEL M., PARCHOUX B., NICOD P.A., DELAMONICA C., MONEL A.M.; GERMAIN D., JEUNE M. -

Déficit immunitaire combiné sévère avec déficit en adénosine deaminase.
Essai de reconstitution par greffe médullaire allogénique.
Communication à la Société Française de Pédiatrie, section Rhône-Alpes, 6 Décembre 1974.

- 111 - SOUILLET G. -

Vers une pathologie moléculaire du déficit immunitaire.
Pédiatrie, 1975, XXX, 7, 746-756

- 112 - SPENCER N., HOPKINSON D.A., HARRIS H. -

Adenosine polymorphism in man.
Ann. Hum. Genet., Lond., 1968, 32, 9-14

- 113 - STIEHM E.R., GLENN J. L., KAPLAN M.S., GREENWALD H. L., NEERHOUT R. C., SENGAR D. P. S., TERASAKI P. I. -

Immunologic reconstitution in severe combined immunodeficiency without bone marrow chromosomal chimerism.

N. Engl. J. Med., 1972, 286, 15, 797-803

- 114 - STIEHM E.R. -

Discussion of bone marrow transplant: a correction for immunodeficiency disease. Immunodeficiency in man and animal.

Birth defects: Original Article series, 1975, XI, 425. The National Foundation, March of Dimes, Sinauer edit., Sunderland (Mass)

- 115 - TISHFIELD J. A., CREAGAN R. P., NICHOLS E. A., RUDDLE F. H. -

Assignment of a gene for adenosine deaminase to human chromosome 20. Hum. Hered., 1974, 24, 1-2

- 116 - TOURAINÉ J. L., REVILLARD J. P. -

Applications des tests d'hypersensibilité retardée à l'étude des déficits de l'immunité cellulaire.

Lyon Med., 1970, 224, 67-78

- 117 - TOURAINÉ J. L., TOURAINÉ F. -

Sérum hétérologues anti cellules T humaines. I. Préparation et spécificité. Rev. Inst. Pasteur Lyon, 1973, 6, 123-138

- 118 - TOURAINÉ J. L., INCEFY G. S., TOURAINÉ F., L'ESPERANCE P., SIEGAL F. P., GOOD R. A. -

T lymphocyte differentiation in vitro in primary immunodeficiency diseases.

Clin. Immunol. Immunopathol., 1974, 3, 228-235

- 119 - TOURAINÉ J. L. -

Les déficits immunitaires.

Lyon Med., 1975, 233, 12, 1223-1237

- 120 - TOURAINÉ J. L., FREYCON F., SOUILLET G., SALLE B., TRAEGER J. -

Traitements des déficits immunitaires combinés sévères par greffe de moelle osseuse ou de foie foetal.

Transplantation et Immunologie Clinique, Lyon, 1975, Simep Editeur, Villeurbanne.

121 - TOURAINÉ J. L., TOURAINÉ F., INCEFY G. S., GOLDSTEIN A. L., GOOD R. A. -

Thymic factors and human T lymphocytes differentiation.
 "The biological activity of thymic hormones" D. W. Von Bekhum Edit.
 1975, 31-35, Kooyker Scient. Publ. Rotterdam.

122 - TOURAINÉ J. L., TOURAINÉ F., KISZKISS D. F., CHOI Y. S., GOOD R. A. -

Heterologous specific antiserum for identification of human T lymphocytes.
 Clin. Exp. Immunol., 1975, 16, 503-520

123 - TOURAINÉ J. L., TOURAINÉ F., INCEFY G. S., GOOD R. A. -

Effect of thymic factors on the differentiation of human marrow cells
 into T lymphocytes in vitro in normal and patients with immunodeficiencies.
 Ann. N. Y. Acad. Sci., 1975, 249, 335-342

124 - TOURAINÉ J. L., TOURAINÉ F., de BOUTELLER G., BOUNEAU M. -
 Inserm 1976, 97, 121-135

125 - TRITSCH G. L., MITTELMAN A. -

Automated determination of adenosine aminohydrolase in human plasma
 and erythrocytes by continuous flow analysis.
 Bioch. Med., 1975, 12, 66-71

126 - TROTTA P. P., SMITHWICK E. M., BALIS M. E. -

A normal level of adenosine deaminase activity in the red cells lysates
 of carriers and patients with severe combined immunodeficiency disease.
 Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1976, 73, 1, 104-108, Biochemistry.

127 - VAN DER WEYDEN M. B., BUCKLEY R. H., KELLEY W. N. -

Molecular form of adenosine deaminase in severe combined immunodeficiency.
 Biochem. Biophys. Res. Com., 1974, 57, 590-595

128 - WARA D. W., RACHELEFSKY G., STIEHM E. R., AMMANN A. J. -

Reconstitution of cellular immunity in patients with severe combined
 immunodeficiency by foetal thymus transplantation and transfer factor.
 Pediatr. Res., 1974, 8, 146-148

129 - WELCH G. B., GANESSAN J. -

Erythrocyte adenosine deaminase in Malaysians.
 Hum. Hered., 1975, 25, 69-72

130 - WOLBERG G., ZIMMERMAN T.P., HIEMSTRA K., WINSTON M., CHU L.C. -

Adenosine inhibition of lymphocytes mediated cytotoxicity: possible role of cyclic adenosine monophosphate.

Science, 1975, 187, 957-959

131 - WU L.Y., ROTHBERG R.M., PACHMAN L.M., COPPLESON L.W., LARNER B.J., PETERSON R.D.A. -

Hemiallogenic bone marrow transplantation in a child with severe combined immunodeficiency disease.

J. Pediatr., 1972, 80, 441-449

132 - YOUNT J., NICHOLS P., OCHS H.D., HAMMAR S.P., SCOTT C.R., CHEN S.H., GIBLETT E.R., WEDGWOOD R.J. -

Absence of erythrocyte adenosine deaminase associated with severe combined immunodeficiency.

J. Pediatr., 1974, 84, 2, 173-177

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
Tableau des abréviations utilisées	3
LES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE	4
Observations de Giblett et Coll.	5
Observation de Dissing et Knudsen	9
Observation de Ochs et Yount	10
Observation de Jerkins	13
Observation de Hirschhorn et Polmar	15
Observations de Parkman et Coll.	18
Observation de Keightley et Coll.	24
Observations de Trotta et Good	27
Observation de Ackeret	30
Tableau récapitulatif	31
L'OBSERVATION DE CHRISTOPHE	
<u>Le tableau initial</u>	
I-Hospitalisation à Saint-Etienne	33
Le tableau à l'entrée	33
Evolution de la scène clinique	34
Evolution des signes biologiques	39
II-Hospitalisation à Lyon	
Les constatations à l'entrée	44
Le tableau de DICS constitué	44
Etude clinique	45
Etude biologique	
Les méthodes	46
Les résultats	53
Etude radiologique	59
Autres examens	60
<u>La période des greffes</u>	
I-Le donneur	61
II-La réalisation de la première greffe	63

III-Evolution clinique et biologique entre les 2 greffes	
Evolution clinique	64
Evolution biologique	
Les signes biologiques de GVHR	66
Les signes de reconstitution immunologique	68
IV-La deuxième greffe	79
V-Evolution immédiate après la deuxième greffe	81
VI-Influence des 2 greffes sur l'ADA	84
VII-Surveillance bactériologique pendant la période des greffes	86
<u>Evolution à long terme</u>	
I-Evolution clinique	92
II-Surveillance bactériologique	94
III-Evolution des données biologiques	94
IV-Etude des données biologiques 24 mois après greffe	98
<u>Etude familiale</u>	99
<u>Etude critique</u>	
I-Le tableau initial	102
II-Evolution après 2 greffes médullaires	104
<u>Conclusion</u>	106
ETUDE SYNTHETIQUE	
Introduction	107
Etude clinique	108
Etude radiologique	111
Etude biologique	113
Formes cliniques et évolution spontanée	115
Anatomopathologie	117
Diagnostic	120
Thérapeutique	122
Répartition de l'ADA dans l'organisme	130
Etude génétique	135
Physiopathologie	141
Nosologie	149
CONCLUSIONS	150
BIBLIOGRAPHIE	152

